

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
診療ガイドライン作成に関する研究

平成 29 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 30 (2018) 年 5 月

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. 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 -----22

2. 心電図所見、心エコー所見の出現時期に関する肥大型心筋症 2 症例の検討

吉永正夫、関 俊二、山下恵里香、田上和幸、塗木徳人、

園田正浩、大野聖子、植田初江、田中裕治 -----29

3. 小児期拡張型心筋症の心エコー指標の推移と予後

堀米仁志、野崎良寛 -----33

4. 心筋緻密化障害に関する研究

市田蒨子、廣野恵一 -----40

5. 小児の拘束型心筋症の疫学調査に関する研究

住友直方 -----50

6. 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 -----59

7. LMNA 心筋症における遺伝子変異に基づくリスク分類

大野聖子、堀江 稔、西内 英、相庭武司、牧山 武 -----68

8. 家族性心臓伝導障害の新規遺伝子に関する研究

蒨田直昌、石川泰輔 -----74

9. 健常児の心臓超音波所見の基準値（正常値）作成に関する研究

岩本眞理 -----77

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----79

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、628 名の心臓超音波データと、心筋症患者 376 名 {肥大型心筋症 (HCM) 135 名、拡張型心筋症 (DCM) 91 名、左室心筋緻密化障害 (LVNC) 106 名} 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 (RCM)、催不整脈性右室心筋症 (ARVC) 患児データも収集し、暫定案を作成する。

研究要旨

1. 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

健常児 48,401 名の心電図から作成された小児期心電図の基準値を用いると、小学 4 年以降に診断された例でも小学 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。

2. 心電図所見、心エコー所見の出現時期に関する肥大型心筋症 2 症例の検討

小児期 HCM を抽出するための心電図学的診断基準、HCM と診断するための心エコー上の診断基準の作成が急務である。また、心電図上の異常所見があった場合、経過観察を続ける必要がある。

3. 小児期拡張型心筋症の心エコー指標の推移と予後

小児期 DCM の発症のピークは乳児期にあったが、そのうちかなりの症例が経時的に臨床的改善を示した。死亡・脳死・OHCA・心移植を合わせると全体の 26% で、OHCA の予後も不良であった。小児期 DCM の診療ガイドライン策定には、心エコー指標の標準値の確立と、予後不良のリスク因子および予後改善の予測因子の同定が重要であると考えられた。

4. 心筋緻密化障害に関する研究

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. 小児の拘束型心筋症の疫学調査に関する研究

拘束型心筋症は小児で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、拘束型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ると思われる。

6. 小児の不整脈原性右室心筋症の疫学調査に関する研究

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. LMNA 心筋症における遺伝子変異に基づくリスク分類

Truncating mutation はラミン心筋症における表現型と関連しており、遺伝子解析が予後予測に有用であることが示唆された。

8. 家族性心臓伝導障害の新規遺伝子に関する研究

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. 健常児の心臓超音波所見の基準値（正常値）作成に関する研究

小児の基準値作成は全国データのまとめによって検討されるが、小児においては心室壁厚が 10mm を超えることは少ないことが推測される。

【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
学長補佐
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 女子栄養大学 疫学・生物統計学
研究室 教授
堀江 稔 滋賀医科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 大濠こどもクリニック 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 副部長
高橋 秀人 国立保健医療科学院 統括研究官
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
畑 忠善 藤田保健衛生大学大学院保健学研
究科 教授

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、626 名の心臓超音波データと、心筋症患者 376 名 {肥大型心筋症 (HCM) 135 名、拡張型心筋症 (DCM) 91 名、左室心筋緻密化障害 (LVNC) 106

名}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児データも収集し、暫定案を作成する。

B. 研究方法

1. 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

[1] QRS 波高基準値の作成；小学1年、中学1年、高校1年の計48,401名の健常児心電図を使用した。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。肥大所見として、1) SV_1+RV_5 、2) SV_1+RV_6 、3) 小児HCM肥大基準 ($RaVL+SV_2$)、4) Cornell基準 ($RaVL+SV_3$)を用いた。今回新たに5) V_2 基準 (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の早期診断の検討；小学4年以降に初めて診断された14例の小学1年時のECGが検討できた13例について早期診断が可能か検討した。

2. 心電図所見、心エコー所見の出現時期に関する肥大型心筋症2症例の検討

16歳時、15歳時に心筋バイオプシで確認された肥大型心筋症患児の心電図所見、心臓超音波所見をretrospectiveに検討した。

3. 小児期拡張型心筋症の心エコー指標の推移と予後

本研究班に所属する施設から小児期DCM症例のデータを収集した。調査項目は、診断時年齢、診断の契機、臨床的特徴、遺伝的背景、心エコー所見、臨床経過、治療内容と予後等であったが、本年度は特に複数時点での心エコーがある症例のLVEFの経緯および予後について検討した。

4. 心筋緻密化障害に関する研究

研究に参加する全国16施設に調査票を配布し、診断時20歳未満の心筋緻密化障害のデー

タを収集した。調査項目は、診断時年齢、診断の契機、臨床的特徴、遺伝的背景、心エコー所見、臨床経過、治療内容と予後等であった。

5. 小児の拘束型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に登録された小児心筋症の中で、拘束型心筋症の実態を調査する。

6. 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に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。

7. LMNA心筋症における遺伝子変異に基づくリスク分類

45家系77人のLMNA変異キャリアを対象とした。対象者の遺伝子解析時の年齢は45±17歳で、平均49カ月間の経過観察を行った。

8. 家族性心臓伝導障害の新規遺伝子に関する研究

原因遺伝子不明の日本人洞不全症候群・房室ブロック31家系に対して心疾患関連457遺伝子のターゲットエクソン解析をおこない、ヨーロッパの孤発性房室ブロック15家系に対してトリオ全エクソン解析を行った。

9. 健常児の心臓超音波所見の基準値（正常値）作成に関する研究

学校心臓検診の対象である小学校1年、中学1年、高校1年と同学年の健常小児ボランティア（小1・中1・高1男女別）を対象にする。検査項目は1) 心臓超音波検査、2) 安静時心電図検査、3) 身長・体重・血圧測定、4) 情報収集（生年月・運動量・部活・個人の運動量）

（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. 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

[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；13例中、1例は省略4誘導心電図であり検討から除外し、最終的に12例で検討した。各基準を満たした患児数はV₃基準4例、Cornell基準3例、V₄基準2例、SV₁+RV₅基準、小児HCM基準、V₂基準がそれぞれ1例であった。V₃基準を満たした4例は突然死例、院外心停止例、中学1時心室壁厚が既に19mmあった1例、および母親がHCMの1例であった。12例中2例は心電図異常を指摘されたが、心エコー上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。

2. 心電図所見、心エコー所見の出現時期に関する肥大型心筋症2症例の検討

症例1；16歳男子。運動中に心停止を起こし、目撃者心肺蘇生によって救命された。入院時の心筋厚は16mm。小学1年時より心電図上、不完全右脚ブロックパターン、V₂、V₃のRS波高の増高を認めていたが、心エコー所見は正常だった。症例2；12歳男子。中学1年時の学校心臓検診で異常Q波を指摘され受診。受診時心エコー上の心筋厚は8.6mm。20か月後、心筋肥厚が出現した。後方視的に調査すると、小学1年時に既に異常は出現していた。

3. 小児期拡張型心筋症の心エコー指標の推移と予後

登録数は全体で91例（男51例、女38例、記載なし2例）、診断時年齢は0歳から18歳（中央値5年7か月）で、乳児期に発症のピーク（32例）があった。全91例の初診時のLVEFは37.3±18.1%、乳児期発症例の初診時のLVEFは31.9±16.9%であった。乳児期診断例の多くがその後の経過で左室機能の改善また

は正常化を示した。改善がみられた症例では初回から1年後の心エコーですでにLVEFの改善が見られたが、1年後にLVEFが低下した3例は死亡した。予後については、全91例のなかで死亡／脳死／OHCA後／心移植例を合わせると24例であった。内訳は死亡・脳死例が15例（そのうちOHCA後が12例；すなわちOHCA後で死亡や脳死に至っていないものが3例のみ）で、心移植が6例に行われた。

4. 心筋緻密化障害に関する研究

対象は0～18歳までに診断された心筋緻密化障害患者105例（男子67例、女子38例）であった。診断契機は、学校心臓検診が45例（43.3%）、症状が25例（24.0%）、家族検診が6例（5.8%）であった。家族歴では、心筋症が17例（16.5%）、突然死が8例（8.1%）、心血管病が7例（8.0%）であった。治療は37例（35.9%）で行われていた。心移植は1例、死亡は4例、院外心肺停止は5例であった。心イベントの有無で2群間比較した場合、診断時年齢、心外合併症、治療の有無、初診時のX線上の肺鬱血の有無、初診時および最終受診時の心臓超音波のFSおよびEFにおいて有意差が見られた。心電図所見としては、fragmented QRSは49例（33.4%）に、J波は23例（15.7%）に、右脚ブロックは16例（10.9%）に認められた。

5. 小児の拘束型心筋症の疫学調査に関する研究

376名の心筋症患者の中で拘束型心筋症（RCM）25例（7%）であった。男女比は56：44で男に多く、多くは学校心臓検診をはじめ種々の症状で発見されていた。家族歴のないものが92%と多かったが、拘束型心筋症の家族歴のあるものが2例（8%）に認められた。遺伝子診断が25例中6例に行われており、2例（67%）に拘束型心筋症に関連する遺伝子異常が発見されていた。治療は全例（100%）に行われていた。22例（44%）が生きていたが、3例（11%）が死亡し、7例

(28%) が心臓移植、3 例 (12%) が院外心停止を起こしていた。

6. 小児の不整脈原性右室心筋症の疫学調査に関する研究

376 名の心筋症患者の中で不整脈原性右室心筋症 (ARVC) 14 例 (4%) であった。男女比は 7:7 で性差はなく、65% が学校心臓検診で発見されていた。家族歴のないものが 64% 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 3 例 (22%) に認められた。遺伝子診断が 14 例中 9 例に行われており、8 例 (89%) 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。14 例の内何らかの治療が行われていたものが 10 例 (72%) で 3 例には治療は行われていなかった。11 例 (79%) が生存していたが、2 例 (14%) が院外心停止を起こしていた。

7. LMNA 心筋症における遺伝子変異に基づくリスク分類

LMNA 変異キャリア 77 人中、71 人が有症状だった。伝導障害を呈する人が最も多く (81%)、低心機能 (LVEF<50%) のキャリアは 45% だった。また 26% のキャリアが致死性心室性不整脈を呈した。経過観察中に 9 人の死亡が確認され、7 人が低心機能、2 人が突然死であった。31 家系に終止コドンを生じる Truncating mutation が同定され、14 家系にはアミノ酸が置換される missense mutation が同定された。変異タイプによる予後の違いを比較すると、truncating mutation キャリアのほうで発症年齢が若く、低心機能であることが明らかになった。

8. 家族性心臓伝導障害の新規遺伝子に関する研究

進行性の房室ブロックと心房静止を特徴とする血縁関係のない日仏 2 家系にコネキシン 45 (Cx45) の同一変異 p.R75H を同定した。キャリアは共通して、進行性の房室ブロック・心房静止とともに、頭蓋顔面骨格異常と歯手指骨格異常を合併していた。Cx45-R75H のギャップ結合ヘミチャネルやプラーク形成は正常だったが、細胞間コミュニケーション機能は著明に障

害されていた。また心臓特異的 Cx45 ヘテロノックアウトマウスは、洞機能異常と心房不整脈を示した。

9. 健常児の心臓超音波所見の基準値 (正常値) 作成に関する研究

平成 29 年度 (平成 29 年 4 月~30 年 3 月) の期間で、小 1・中 1・高 1 相当 (15 歳) 計 23 名の健常小児ボランティアにたいし上記項目の検査を施行した。対象者の中に肥満 1 名、大動脈 2 尖弁 (軽度大動脈弁狭窄) 1 名が含まれた。心電図は全員正常所見であった。心臓超音波検査の各検査値も正常範囲であった。

D. 考察

1. 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

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。また、心電図で異常を認めた場合、心エコーが正常でも経過観察が必要なことも確認できた。

2. 心電図所見、心エコー所見の出現時期に関する肥大型心筋症 2 症例の検討

欧州心臓病学会は小児期の HCM の診断基準として、心エコー検査で左室心筋の厚さが平均値+2x (標準偏差) 値以上としている。この基準を使用すると、母集団の 2.5% が異常と診断される。HCM の頻度は 10 万人に 2.9 人と推測されている。そこで、臨床的には家族検診での診断基準である 13 mm 以上が診断基準として使われている。新たな心エコー上の診断基準の作成が必要である。また、心電図上 HCM を疑わせる所見があった場合、心エコー所見が正常であっても、フォローを続ける必要がある。

3. 小児期拡張型心筋症の心エコー指標の推移と予後

0~1 歳児は経時的に観察していくと、左室機能が改善、正常化する症例がかなりあることがわかった。LVEF の改善または正常化を示す

例では、初診から1年後にはすでに心エコー所見の改善（LVDDの低下、LVEFの上昇）としてその徴候が現れていて、今後、学童の心エコー指標の標準値が確立すれば予後の予測に役立つ可能性がある。一方、初診時のLVEF 30～40%台からおおよそ1年の経過で10%台に低下した3例はいずれも死亡した。

生命予後に関して、今回の研究ではDCM 91例中、死亡・脳死・OHCA・心移植を合わせると24例であった。OHCAは15例で、そのうち何例がSCDであったかは同定できなかったが、その予後はCPC 5がもっとも多く、3例を除いて死亡または脳死に至っていることは、OHCA例の予後が不良であることを示していた。

今後、小児期DCMの診療ガイドラインを作成していくためには、1) 小児期DCM患者の心電図所見と心エコー所見を健常者から得た標準値と比較して、診断のための基準値を年齢ごとに確立すること、2) 筋ジストロフィーなど神経筋疾患、代謝性疾患など続発性DCMや家族性DCMを特発性DCMと分けてリスク因子を検討し、診断、治療アルゴリズムを作成していくことが必要であると考えられる。

4. 心筋緻密化障害に関する研究

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、心筋緻密化障害は診断時年齢が低く、乳児期が最多で、続いて学童期に過半数を占めるという特徴があった。このことは、診断の契機は乳児期は心不全症状が多く、学童期は無症状で学校心臓検診において診断される症例が多いことと関係している。この点は肥大型心筋症と対照的であった。

心電図異常では、fragmented QRSは49例（33.4%）、J波は23例（15.7%）、右脚ブロックは16例（10.9%）が多く認められた。fragmented QRSは近年、成人の心筋緻密化障害において報告が散見されている。fragmented QRSが存在するとVTの合併が高率で認められるとの報告があるが、本研究ではVT発症例は

1例のみで有意な相関は見られなかった。

5. 小児の拘束型心筋症の疫学調査に関する研究

拘束型心筋症の発症頻度は不明であるが、極めて稀な心筋症であり、小児では心筋疾患全体の2.5～5%とされている。平均診断年齢は6歳であり、乳児期以後は男に多いという報告もあるが、女が54%とほぼ同等であるという報告もある。約30%の家族歴を持っているとされる。家族性拘束型心筋症の原因として心筋蛋白の異常が報告されている。

本症は院外心停止を13%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15%と少なかったが、遺伝子診断を行った中では遺伝子異常を持つものは66%と高率であり、遺伝子診断も診断の手がかりとして重要な因子のひとつと考えられた。

6. 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。常染色体優性遺伝形式の家族例が報告されており、*JUP*、*RYR2*、*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プラコグロビン、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、*TGFβ 3*、デスモグレイン3をコードする蛋白を発現する。

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。

7. LMNA心筋症における遺伝子変異に基づくリスク分類

今回の研究で、Truncating mutation (TM) キャリアはmissense mutation (MM) キャリアと比較し、重症の症状を呈することが多く、同じ病

態であっても低年齢の発症であることが明らかになった。この結果から、LMNA 変異を同定することは、診断のみならず、発症前の予後予測にも活用できる可能性を示唆する。この臨床像の違いの原因として、TM ではラミンタンパクの発現量が減る（ハプロ不全）が、MM では機能低下はあるものの、機能維持をしている変異があるためと考えられる。

8. 家族性心臓伝導障害の新規遺伝子に関する研究

本研究の2家系で明らかになった Cx45 の変異キャリアの伝導障害は、心室内伝導障害のない、心房と房室結節に局限した心房性進行性伝導障害であり、同時に顔面頭蓋形成異常・歯手指形成異常を伴う極めてまれな症候群である。

ギャップ結合は心筋細胞同士を電氣的に結合し、心臓全体に活動電位が適切に伝播する役割を演じている。Cx45 は、主として洞結節・房室結節に発現する低コンダクタンスのギャップ結合である。Cx45 変異 R75H はサブユニット6量体によるヘミチャネル形成や、ギャップ結合の細胞膜への集簇には異常はなかったが、イオンや小物質の透過性が dominant negative に抑制されていた。心臓特異的 Cx45 ノックアウトマウスで見られた洞機能異常と心房不整脈はヒト Cx45 変異キャリアの心房内伝導障害をよく反映していた。Cx45 の変異 R75H は骨マトリックスタンパクと石灰化にも異常をきたし、頭蓋骨・手指骨・歯の形成異常をもたらしたものと推測される。

E. 結論

1. 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

健常児 48,401 名の心電図から作成された小児期心電図の基準値を用いると、小学4年以降（多くは中学生）に診断された例でも小学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。

2. 心電図所見、心エコー所見の出現時期に関する肥大型心筋症2症例の検討

小児期 HCM を抽出するための心電図学的診断基準、HCM と診断するための心エコー上の診断基準の作成が急務である。また、心電図上の異常所見があった場合、経過観察を続ける必要がある。

3. 小児期拡張型心筋症の心エコー指標の推移と予後

小児期 DCM の発症のピークは乳児期にあったが、そのうちかなりの症例が経時的に臨床的改善を示した。死亡・脳死・OHCA・心移植を合わせると全体の26%で、OHCA の予後も不良であった。小児期 DCM の診療ガイドライン策定には、心エコー指標の標準値の確立と、予後不良のリスク因子および予後改善の予測因子の同定が重要であると考えられた。

4. 心筋緻密化障害に関する研究

小児期の心筋緻密化障害症例の後方視的検討において、初診時年齢は乳児期と学童期が多く、乳児期は心筋症関連症状を契機に診断され、学童期は無症状で学校心臓検診において診断されていることが判明した。フォロー期間に約6%が心不全で死亡または心臓移植を受けていた。

学校心臓検診において fragmented QRS、J波、右脚ブロックといった心電図異常が心筋緻密化障害の検出の一助になると思われた。

5. 小児の拘束型心筋症の疫学調査に関する研究

拘束型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、拘束型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ると思われた。

6. 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。

7. LMNA 心筋症における遺伝子変異に基づくリスク分類

LMNA 変異キャリアのうち、TM キャリアは MM キャリアと比較し、発症年齢が低く、Low LVEF 及び致死性心室不整脈の発症頻度が高い。そのため、遺伝子検査で変異タイプを同定することで、リスク層別化や予防的治療および突然死予防が可能になると考えられる。

8. 家族性心臓伝導障害の新規遺伝子に関する研究

Cx45 変異 R75H は、顔面頭蓋骨・歯・手指骨の形成異常を伴う進行性心房伝導障害という、新規の遺伝性不整脈の原因遺伝子変異である。

9. 健常児の心臓超音波所見の基準値（正常値）作成に関する研究

小児の基準値作成は全国データのまとめによって検討されるが、小児においては心室壁厚が 10mm を超えることは少ないことが推測される。

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. Saito A, [Ohno S](#), [Nuruki N](#), [Nomura Y](#), [Horie M](#), [Yoshinaga M](#). Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. *J Arrhythmia*, 2018 (in press).
2. [Yoshinaga M](#), [Iwamoto M](#), [Horigome H](#), [Sumitomo N](#), [Ushinohama H](#), [Izumida N](#), [Tauchi N](#), [Yoneyama T](#), [Abe K](#), [Nagashima M](#). Standard values and characteristics of

electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J*. 2018;82(3):831-839.

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(4). pii: e004645.
4. Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, [Horigome H](#), Aonuma K, Kawakami Y: Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(12):1203-13.
5. Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, [Horigome H](#), Aonuma K: Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(9):1062-3.
6. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, [Horigome H](#), Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group: Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016597 (7 pages).
7. Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, [Horigome H](#), Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group: The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017:1-6. [Epub ahead of print]
8. Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, [Horigome H](#): Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18

- and SCN5A R1193Q variant. **Case Rep Pediatr.** 2017; 6570465 (3 pages).
9. 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.
 10. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm.** 2017;14(5):717-724.
 11. 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.** 2017;70(3):232-7.
 12. Fujino N, Yoshimuta T, Ichida E, Kinugawa K, Usuda K, Kitayama M, Ino H, Kawashiri MA, Tada H, Mizuno S, Hayashi K, Takemura H, Yamagishi M; all the members of the Japanese Circulation Society in Hokuriku District. Overview of the 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society - Cardiovascular Medicine for the Next Generation. **Circ J.** 2017;81(9):1261-1267.
 13. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida E, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, Sumitomo N, Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015) - Digest Version. **Circ J.** 2017;81(4):581-612.
 14. Chida A, Inai K, Sato H, Shimada E, Nishizawa T, Simada 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, Ichida F, Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Heart Vessels.** 2017;32(6):700-707.
 15. Wang C, Hata Y, Hirono K, Takasaki A, Ozawa SW, Nakaoka H, Saito K, Miyao N, Okabe M, Ibuki K, Nishida N, Origasa H, Yu X, Bowles NE, Ichida F; for LVNC Study Collaborators. A Wide and Specific Spectrum of Genetic Variants and Genotype-Phenotype Correlations Revealed by Next-Generation Sequencing in Patients with Left Ventricular Noncompaction. **J Am Heart Assoc.** 2017;6(9).
 16. Wang C, Takasaki A, Watanabe Ozawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyao N, Saito K, Ibuki K, Hirono K, Yoshimura N, Yu X, Ichida E. Long-Term Prognosis of Patients With Left Ventricular Noncompaction - Comparison Between Infantile and Juvenile Types. **Circ J.** 2017;81(5):694-700.
 17. Wang C, Yu X, Ichida E. Survival in Young Patients With Noncompaction May Not Only Depend on Cardiac But Also on Neuromuscular Comorbidity - Reply. **Circ J.** 2017;81(8):1239.
 18. 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.** 2017;32(2):186-192.
 19. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R,

- Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, Horie M, Makita N: Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Non-compaction, **Heart Rhythm**. 2017;14(5):717-724.
20. Hata H, Sumitomo N, Nakai T, Amano A: Retrosternal Implantation of the Cardioverter-Defibrillator Lead in an Infant. **Ann Thorac Surg**. 2017;103(5):e449-e451.
21. Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, Sumitomo N, Gorenflo M, Jung Bae E, Juanico A, Gil-Jaurena JM, Wu MH, Farha T, Dodge-Khatami A, Tsang R, Notario G, Wegzyn C.: CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. **Cardiol Young**. 2017; 27(8): 1504-1521.
22. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsunashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W: Different responses to exercise between Andersen–Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2017;0:1-8.
23. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep** 2017;9:245–256
24. 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** 2017;70:74-79.
25. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation. **Hum Mol Genet** 2017;26:1670-1677
26. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. **Heart** 2017;103:1374-1379
27. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. **Circulation** 2017;135:2255-2270
28. 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 Arrhythm** 2017;33:35-39
29. Kimura Y, Noda T, Matsuyama T, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right

- ventricular cardiomyopathy: what are the risk factors? **Int J Cardiol** 2017;241:288-294
30. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, Horie M, Kimura T. The development of a patient-derived induced pluripotent stem cell model for the investigation of SCN5A-D1275N-Related cardiac sodium channelopathy. **Circ J** 2017;81:1783-1791
31. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Horie M, Terada T, Katsura T. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. **Pharmacogenet Genomics** 2017;27:329-336
32. 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. **Pacing Clin Electrophysiol.** 2017;40:600-604
33. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, 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** 2017;19:644-650
34. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-based risk stratification for cardiac disorders in LMNA mutation carriers. **Circ Cardiovasc Genet** 2017;10: e001603
35. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. **Mol Genet Genomic Med** 2017;5:639-651
36. Kojima A, Shikata F, Okamura T, Higaki T, Ohno S, Horie M, Uchita S, Kawanishi Y, Namiguchi K, Yasugi T, Izutani H. Refractory ventricular fibrillations after surgical repair of atrial septal defects in a patient with CACNA1C gene mutation. **J Cardiothorac Surg** 2017;12:118
37. 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** 2017;14:98-107
38. Nakagawa Y, Nishikimi T, Sakai H, Ohno S, Kinoshita H, Inazumi H, Moriuchi K, Kuwahara K, Horie M, Kimura T. Macro-pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and hidden macro-N-terminal proBNP: Case report. **Clin Biochem** (in press)
39. Ozawa J, Ohno S, Saito H, Saitoh A, Matsuura H, Horie M. A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects. **Heart Rhythm Case Reports** (in press)
40. Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, Ding W-G, Higaki T, Wang Q, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H, Horie M. Who is the pathogenic culprit? A LQTS family with three compound genetic mutations. **Scientific Reports** (in press)
41. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Ohno S, Horie M, Terada T, Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. **Br J Clin Pharmacol** (in press)
42. Fukumoto D, Ding W-G, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa

- M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. **J Cardiol** 2018;71: 401-408
43. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M, Ohno S. A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1. **J Cardiol** (in press)
44. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T, Horie M. Copy Number Variations of SCN5A in Brugada Syndrome. **Heart Rhythm** (in press)
45. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations. **Intern Med** (in press)
46. Gray B, Hasdem C, Ingles J, Aiba T, Makita N, Probst V, Wilde A, Newbury-Ecob R, Sheppard M, Semsarian C, Sy R, Behr E. Lack of genotype-phenotype correlation in Brugada syndrome and sudden arrhythmic death syndrome families with reported pathogenic SCN1B variants. **Heart Rhythm**. 2018; in press.
47. Kozasa Y, Nakashima N, Ito M, Ishikawa T, Kimoto H, Ushijima K, Makita N, Takano M. HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node. **J Physiol**. 2018;596(5): 809-825.
48. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardio-graphic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. **Circulation** 2017;135(23):2255-2270.
49. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, Nishii K, Saito K, Urano M, Ohno S, Otsuki S, Kimoto H, Baruteau AE, Thollet A, Fouchard S, Bonnaud S, Parent P, Shibata Y, Perrin JP, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, Horie M, Probst V, Yoshiura KI, Redon R, Schott JJ, Makita N. Progressive atrial conduction defects associated with bone malformation caused by a connexin-45 mutation. **J Am Coll Cardiol** 2017;70(3):358-370.

[和文]

1. 堀米仁志、吉永正夫。乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較。 **循環器専門医**。 2018; 26:64-69.
2. 吉永正夫。学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会 (心臓部門) の報告。 **鹿児島県医師会報**、2017; 796 (10): 31-32
3. 堀米仁志：【適切な学校心臓検診 見逃してはいけないポイントと管理】不整脈。 **日本医事新報**。 2018; 4898:24-31.
4. 加藤愛章、堀米仁志：新生児医療 最新トピック NEXT(no.11) 胎児心磁図。 **Neonatal Care**。 2018;31(2):152.
5. 野崎良寛、堀米仁志：【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際。 **Fetal & Neonatal Medicine**。 2017;9(2):68-72.
6. 林立申、堀米仁志：【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に。 **周産期医学**。 2017;47(4):495-500.
7. 堀米仁志：手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義(Meaning of sympathectomy for patients with palmar hyperhidrosis and congenital long QT syndrome)。 **日本小児循環器学会雑誌**。 2017;33(4):332-334.
8. 廣野恵一、市田路子；『循環器疾患』、小児内科 (小児臨床検査のポイント 2017)、**東京医学社**
9. 廣野恵一、市田路子；『肥大型心筋症』、小児科診療増刊号 (81 巻増刊号)「特集：小児の治療指針」、**診断と治療社**
10. 廣野恵一、市田路子；『拡張型心筋症』、小児科

- 診療増刊号 (81 巻増刊号)「特集：小児の治療指針」、**診断と治療社**
11. 廣野恵一、市田蒔子；『肥大型心筋症』、小児循環器学、**診断と治療社**
 12. 廣野恵一、市田蒔子；『心筋緻密化障害』、小児循環器学、**診断と治療社**
 13. 廣野恵一、市田蒔子；「適切な学校心臓検診－見逃してはいけないポイントと管理」、週刊日本医事新報、**日本医事新法社**
 14. 市田蒔子；心疾患をもつ乳幼児の日常生活の管理と指導『今日の治療指針-2017年版』 山口徹、北原光男編、**医学書院**、東京 2017;1360-61
 15. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁：His 東近傍の副伝導路に対しクライオアブレーションを行なった3小児例. **Therapeutic Research** 2017;38(10):101-105.
 16. 大野聖子. 不整脈症候群の遺伝子解析による診断と治療への活用、**Medical Practice** Vol.34, No.6, 989-993, 2017
 17. 大野聖子. QT 延長症候群 — QT 時間だけでは決められない、**循環器ジャーナル** 心電図診断スキルアップ Vol65, No.2, 327-335, 2017
 18. 正本雅斗、銚碓竜範、岩本真理、中野裕介、渡辺重朗、原 良紀、伊藤秀一. チアノーゼ性心疾患に合併した肥厚性骨間節症の小児例. **横浜医学** 68 巻 1-2 号 Page23-27(2017.05)

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Seki S, Ushinohama H, Ohno S. QT Intervals During Nighttime Sleep and Circadian Autonomic Activities in Healthy and Long QT Syndrome (LQTS) Infants. Scientific Session 2017 American Heart Association (AHA), Anaheim, 2017.11.14
2. Sumitomo N, Shimizu W, Yoshinaga M, Horigome H, Aiba T, Suzuki T, Nakamura Y, Aragaki Y, Kurosaki K, Miura M, Ushinohama H, Takahashi H, Horie M. The Prognosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Scientific Session 2017 American Heart Association (AHA), Anaheim, 2017.11.12
3. Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian heart rate variability in healthy and long QT interval infants. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.29
4. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.29
5. Ohno S, Ichikawa M, Takayama K, Itoh H, Yoshinaga M, Horie M. A rare variant in RYR2 is a candidate modifier for the patients with Brugada syndrome and conduction block. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.27
6. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Kayatani F, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A mutations related with bradycardia and conduction block in young patients. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.27
7. Lahrouchi N, Tadros R, Mizusawa Y, Postema PG, Yoshinaga M, et al. Multinational genome-wide association study in long QT syndrome identifies a role for common genetic variation in disease susceptibility and points to a polygenic architecture in mutation-negative cases. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.12.
8. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H. Marked early repolarization with age in boys. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.12.
9. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K. Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.11
10. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome.

- Pediatric and Congenital Rhythm Congress
(Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
11. Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, Horigome H, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children. 第64回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/16
 12. Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents. 第64回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/15
 13. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Fukuoka T, Mishima H, Kimoto H, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Horigome H, Yoshiura K, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome caused by HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. Heart rhythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
 14. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K: Screening Japanese school children for cardiovascular disease: Establishing reference values of p/QRS waves on electrocardiograms for 48,000 children. Heart rhythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
 15. Okuwaki K, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Ishikawa N, Takahashi-Igari M, Horigome H: Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. Heart rhythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/10
 16. Keiichi Hirono, Yukiko Hata, Sayaka Ozawa, Ce Wang, Takako Toda, Nobuo Momoi, Ryo Inuzuka, Nagamine Hiroki, Heima Sakaguchi, Kenichi Kurosaki, Mako Okabe, Naruaki Miyao, Hedeyuki Nakaoka, Keijirou Ibuki, Kazuyoshi Saito, Naoki Nishida, Fukiko Ichida. Phenotype-Genotype correlations in the fetal patients with left ventricular noncompaction. The 13th Japan-China- Korea Pediatric Heart Forum with Asian Pacific Symposium、2017年7月9日、浜松
 17. Fukiko Ichida: Invited Lecture The Zebras in Pediatric Cardiology. A National Registry of Rare Cardiac Disease in Children. The 51th Annual Meeting of AEPC, Mar 30, 2017 Lyon
 18. Fukiko Ichida: Invited Lecture Clinical and molecular mechanism of left ventricular noncompaction Scientific sessions of AHA Nov. 14, 2017 Anaheim
 19. Naokata Sumitomo: Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?, 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2017, Barcelona, 2017.7.20
 20. Naokata Sumitomo: Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
 21. Naokata Sumitomo: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in Infant and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Disease) , 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
 22. Naokata Sumitomo: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
 23. Yoshiaki Kato, Naomi Izumida, Mari Iwamoto, Hitoshi Horigome, Hiroya Ushinohama, Naokata Sumitomo, Nobuo Tauchi, Katsumi Abe, Masao Yoshinaga, Masami Nagashima: Age dependent

- changes of T wave polarity in Japanese school children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
24. Tomohiko Imamura, [Naokata Sumitomo](#), Shota Muraji, Hitoshi Mori, Akiko Komori, Noriyuki Iwashita, Takayuki Oyanagi, Takuro Kojima, Shigeki Yoshida, Toshiki Kobayashi : Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18
25. Shota Muraji, [Naokata Sumitomo](#), Rie Ichikawa, Junji Fukuhara, Mamoru Ayusawa : Familial Sick Sinus Syndrome - Electrophysiologic Study of 6 Families -, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.19
26. Wada Y, [Ohno S](#), Wuriyanghai Y, Makiyama T, [Horie M](#). Exercise Inducible Polymorphic Ventricular Tachycardia Depending on the Different RYR2 Mutation Spectrum. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
27. Fukumoto D, [Ohno S](#), Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Itoh H, Ding WG, Matsuura H, [Horie M](#). Novel N-Terminal KCNH2 Mutations Identified in Symptomatic Long QT Syndrome Patients. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
28. Aiba T, [Ohno S](#), Ono M, Shigemizu D, Toyoda F, Miake J, Hagiwara A, Shinohara T, Okumura S, Toda T, Satake W, Tsunoda T, Shimamoto K, Sekine A, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Kusano K, [Horie M](#), Shimizu W. KCNJ3 N496H A Rare Variant in Japanese as a Cause of Susceptible Gene for Ventricular Fibrillation in Overlap Syndromes between LQT and CPVT. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
29. Takayama K, [Ohno S](#), [Horie M](#). Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
30. Fukuyama M, [Ohno S](#), Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, [Horie M](#). Novel RYR2 Mutations Causative for Long QT Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
31. Ichikawa M, [Ohno S](#), Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, [Horie M](#). Next-Generation Sequencing Is One of the Promising Ways for Identifying Copy Number Variations in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
32. [Ohno S](#). RYR2 Mutations in LQTS APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
33. [Ohno S](#). Genetics in ARVC/D (2017.9.14-17. Yokohama)
34. [Ohno S](#). Pharmacological Therapy in Patients with ARVC (2017.9.14-17. Yokohama)
35. [Ohno S](#), Ozawa J, Fukuyama M, [Horie M](#). High frequency of CACNA1C mutation carriers in genotyped LQTS patients (2017. 8. 26-30. Spain)
36. Aoki H, [Ohno S](#), Fukuyama M, [Yoshinaga M](#), [Horie M](#). SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
37. Fukuyama M, [Ohno S](#), Takayama K, Ichikawa M, [Horie M](#). Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
38. Ichikawa M, [Ohno S](#), Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, [Horie M](#). Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
39. Takayama K, [Ohno S](#), Ding W-G, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, [Horie M](#). Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation. AHA2017. (2017.11.11-13. Anaheim.)
40. [Makita N](#). Genetic and Biophysical Basis of Calmodulinopathy, and Functional Rescue by Genome-Editing in Patient-Derived iPS Cardiomyocytes. 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease; 2017/10/24; Awaji, Hyogo.
41. [Makita N](#). Genetic Mutation of Brugada Syndrome. Heart Rhythm Society Scientific Sessions; 2017/5/11;

Chicago, USA.

42. Makita N. Brugada Syndrome: Basic and Clinical Updates, Advancement of Basic Research. 13th Annual Congress European Cardiac Arrhythmia Society; 2017/4/3; Rome.

[国内学会]

1. Yoshinaga M., Ogata H., Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H., Nagashima M. Walking as a Treating Childhood Obesity: A Randomized Controlled Trial. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.25, Osaka.
2. 野村裕一, 吉永正夫, 関 俊二, 樫木大祐, 上野健太郎, 田中裕治, 益田君教, 西畠 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
3. Ohno S., Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M., Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
4. 吉永正夫, 泉田直己, 岩本真理, 牛ノ濱大也, 住友直方, 田内宣生, 堀米仁志, 阿部勝巳, 長嶋正實. 小児心電図基準値作成に関する研究. 第 53 回日本小児循環器学会学術集会、平成 29 年 7 月 7 日、浜松
5. 吉永正夫. 年齢からみた心室期外収縮(VPC)発生頻度と臨床的意義. 第 32 回犬山カンファレンス、平成 29 年 8 月 19 日、京都
6. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 大野聖子, 野村裕一. 健常乳児および QT 延長症候群 (LQTS) 乳児の睡眠中 QT 時間および自律神経活動の日内変動. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 平成 29 年 6 月 29 日
7. Murakoshi N, Isaka Y, Lin L, Xu D, Yamasaki H, Yamamoto M, Kuroki K, Machino T, Yui Y, Sekiguchi Y, Ishizu T, Seo Y, Horigome H., Aonuma K, Nogami A: Targeted genetic analysis for patients with left ventricular dysfunction complicated with arrhythmias using next-generation sequencing. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
8. Kato Y, Takahashi-Igari M, Nozaki Y, Lin L, Horigome H. Heart rate variability using fetal magnetocardiography in fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
9. Yoshinaga M., Takahashi H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Horigome H., Tokuda M, Lin L, Nagashima M. Trajectory of developing obesity and its confounders in childhood. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
10. 川松直人、石津智子、山田 優、中澤直美、野崎良寛、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、小池 朗、堀米仁志、青沼和隆：右室機能と運動耐容能について ACHD 症例での検討. 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 28 日
11. 川松直人、石津智子、山田典弘、川原有貴、後藤淳一、前村健治、樋口基明、石橋真由、千葉義郎、大平晃司、村田 実、堀米仁志：大動脈弁位生体弁からの血栓塞栓により急性心筋梗塞を発症した妊婦の一例. 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 27 日
12. 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、高橋実穂、緒方邦臣、神鳥明彦、堀米仁志：心磁計の胎児不整脈への応用. つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
13. 稲葉 武、中澤陽子、吉田健太郎、加藤愛章、神鳥明彦、緒方邦臣、服部 愛、木村泰三、星 智也、石津智子、瀬尾由広、佐藤 明、関口幸夫、野上昭彦、渡邊重行、堀米仁志、川上 康、青沼和隆：筑波大学病院における心臓磁気計測（心磁図）の臨床応用. つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
14. 堀米仁志：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール. 第 22 回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017 年 11 月 25 日
15. 村上 卓、塩野淳子、林 立申、阿部正一、坂 有希子、野村卓哉、堀米仁志：先天性心疾患における在宅非侵襲的陽圧換気療法の効果. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7

- 月 9 日
16. 野崎良寛、加藤愛章、石川伸行、林 立申、高橋実穂、松原宗明、野間美緒、平松祐司、堀米仁志：補助換気下での Diaphragm Thickness Fraction による超音波横隔神経麻痺診断。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 17. 森田篤志、野崎良寛、石津智子、石川伸行、林立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：小児循環器診療におけるマシテンタンの使用経験。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 18. 加藤愛章、堀米仁志、吉永正夫、住友直方、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、田内宜生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實：学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 19. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志：新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 20. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、村越伸行、堀米仁志：Timothy 症候群の表現型を呈さない CACNA1C 遺伝子の新規変異(R860Q)を認めた QT 延長症候群の 1 家系。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 21. 野崎良寛、石津智子、林 立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 8 日
 22. 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：TAPVC 修復を経て TCPC を目指した無脾症候群の中期遠隔成績 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
 23. 野間美緒、松原宗明、徳永千穂、平松祐司、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：Down 症候群を伴う先天性心疾患に対する 25 年間の外科治療経験。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
 24. 中山 霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧隆、南木 融、石津智子、堀米仁志、川上 康：大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴。第 42 回日本超音波検査学会学術集会、福岡、2017 年 6 月 18 日
 25. 塚田祐伍、林 立申、村上 卓、塩野淳子、坂 由希子、阿部正一、堀米仁志：胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につなげられた重症肺静脈狭窄を伴う総肺静脈還流異常症の 1 例。第 115 回茨城小児科学会、つくば、2017 年 6 月 18 日
 26. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、中村伸彦、泉 維昌、堀米仁志：SCN5A 多型を合併し、QT 延長を呈した Gitelman 症候群の 1 例。第 120 回日本小児科学会学術集会、東京、2017 年 4 月 15 日
 27. 塩野淳子、日向彩子、石川伸行、村上 卓、堀米仁志：基礎心疾患のある小中学生の院外心肺停止例。第 120 回日本小児科学会学術集会、東京、2017 年 4 月 15 日
 28. 廣野恵一。会長特別企画 2 「循環器領域難治性稀少疾患の克服にむけて」 Left Ventricular Non-compaction 第 81 回日本循環器学会学術集会、2017 年 3 月 17 日、金沢
 29. 廣野恵一、市田路子。「ガイドライン解説 3」 2014-2015 年度活動 学校心臓検診のガイドライン、4. 心筋症・心筋炎の管理 第 81 回日本循環器学会学術集会、2017 年 3 月 18 日、金沢
 30. 廣野恵一。「心臓病の最新治療」：こどもの心臓病-早期発見と最新治療について 富山大学附属病院循環器センター市民公開講座 2017 年 6 月 3 日、富山
 31. 齋藤和由、廣野恵一、岡部真子、宮尾成明、小澤綾佳、市田路子。V407I-BMP10 変異は心筋の分化および増殖を障害し、左室心筋緻密化障害の原因となるかもしれない。2017 年度日本小児循環器学会、2017 年 7 月 8 日、浜松
 32. 宮尾成明、岡部真子、仲岡英幸、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、市田路子 小児慢性特定疾病レポジトリに基づくアンケート結果からみた左室心筋緻密化障害の臨床像 2017 年度日本小児循環器学会、2017 年 7 月 8 日、浜松

33. 廣野恵一. 第 14 回教育セミナー: Basic course、
B ここまで知っておきたい心筋症: 「1.解剖から分子医学まで」 2017 年度日本小児循環器学会、
2017 年 7 月 9 日、浜松
34. 小澤綾佳、岡部真子、宮尾成明、齋藤和由、廣野恵一、市田蒔子、青木正哉、芳村直樹. 右室低形成と心室中部閉塞性肥大型心筋症を合併した小児の一例 第 26 回日本小児心筋疾患学会、2017 年 10 月 14 日、倉敷
35. 廣野恵一、酒井武彦、小澤綾佳、畑由紀子、西田直徳、岡部真子、宮尾成明、齋藤和由、芳村直樹、西田尚樹、市田蒔子. MYH7 遺伝子変異と CD36 遺伝子変異が見いだされた心筋緻密化障害の一例 2017 年度第 26 回日本小児心筋疾患学会、2017 年 10 月 14 日、倉敷
36. 廣野恵一、酒井武彦、小澤綾佳、畑由紀子、西田直徳、岡部真子、宮尾成明、齋藤和由、芳村直樹、西田尚樹、市田蒔子. A novel MYH7 and CD36 gene variants in a fetus with left ventricular noncompaction; crosstalk between beta myosin heavy chain and fatty acid translocase deteriorates heart failure after surgical intervention. 日本人類遺伝学会第 62 回大会、2017 年 11 月 16 日、神戸
37. 廣野恵一、宮尾成明、岡部真子、齋藤和由、小澤綾佳、市田蒔子、畑由紀子、西田尚樹. 会長要望演題「小児心筋疾患と不整脈」 第 22 回日本小児心電学会学術集会、2017 年 11 月 24 日、徳島
38. 市田蒔子. 特別講演 心筋緻密化障害の臨床～症例報告から遺伝子解析まで 20 年間の研究から見たもの～ 第 319 回日本小児科学会北陸地方会、2017 年 3 月 12 日、富山
39. 市田蒔子. 分野別シンポジウム 国際的な小児循環器研究を学ぶ午後「心筋緻密化障害の分子遺伝医学」第 120 回日本小児科学会、2017 年 4 月 14 日、東京
40. 市田蒔子. 高尾賞受賞記念講演「心筋緻密化障害 症例報告から遺伝子解析まで 20 年間の研究から見たもの」第 53 回日本小児循環器学会 2017 年 7 月 8 日、浜松
41. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、EP Expert カンファレンス、福岡、2017.4.15
42. 住友直方: 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第 18 回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15
43. 住友直方: 学校心臓検診のガイドラインについて、第 61 回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成 29 年度九州学校検診協議会 (年次大会)、佐賀、2017.8.6
44. 住友直方: CPVT、第 32 回 犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19
45. 住友直方: 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座 2 メディカルプロフェッショナルに伝えたい! 心電図の基本的な読み方、64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
46. 住友直方: 成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第 65 回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29
47. 住友直方: 学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3
48. 住友直方: シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題 -、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
49. 牛ノ濱大也、住友直方: シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
50. 中村隆広、加藤雅崇、小森暁子、阿部百合子、神保詩乃、神山 浩、鮎沢 衛、高橋藩里、中井俊子、住友直方: 成人期の術後フォロー四徴症の問題点とトランジション、第 120 回日本小児科学会、東京、2017.4.14
51. 加藤雅崇、飯田亜希子、渡邊拓史、小森暁子、阿部百合子、中村隆広、神保詩乃、神山 浩、鮎沢衛、住友直方、深町大介、加藤真帆人: 進行性心臓伝導障害 (PCCD) に心房粗動、緻密化障害を合併し、急性冠症候群を発症した若年女性の一例、郡山セミナー、郡山、2017.4.22
52. 小柳番幸、今村知彦、中野茉莉恵、長田洋資、連 翔太、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林

- 俊樹、住友直方、尾澤慶輔、細田隆一、岩崎美佳、保土田健太郎、栢岡 歩、鈴木孝明：当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 79 回埼玉循環器談話会、大宮、2017.5.20
53. 森 仁、住友直方、加藤律史、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：両側大腿静脈閉塞を伴う Jatene 術後の心房粗動に対して両鎖骨下静脈からアブレーションを行った一例、カテーテルアブレーション関連大会 2017、札幌、2017.7.7
54. 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 における Venovenous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置 遺残短絡を生じないためのデバイスサイズの検討、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
55. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方：先天性心疾患周術期の不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
56. 小島拓朗、戸田紘一、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：先天性心疾患術後急性期の循環動態評価における、心筋トロポニン I の有用性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
57. 杉谷雄一郎、牛ノ濱大也、佐川浩一、石川司朗、住友直方：WPW 症候群における学校心臓健診の意義と問題点、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
58. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：当院で経験した乳幼児期発症の拡張型心筋症の予後、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
59. 春日美緒、佐藤里絵子、新井聡美、住友直方：新人看護師に対する OJT の有効性-内服薬の投与後の経胃管チューブの閉塞によるインシデントからの考察、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
60. 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 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
61. 鈴木 博、住友直方、星野健司、江原英治、高橋一浩、吉永正夫：小児 QT 短縮症候群の臨床像と遺伝学的特徴、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
62. 小柳喬幸、連 翔太、戸田紘一、小林俊樹、住友直方：当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 169 回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2017.9.17
63. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：学校心臓健診で発見された心房粗動の 1 例、第 80 回埼玉小児循環器談話会、大宮、2017.10.21
64. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：永続性接合部回帰性頻拍時の左室内血流とエネルギーロス、第 37 回日本小児循環動態研究会、秋田、2017.10.28
65. 長田洋資、住友直方、今村知彦、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、栢岡歩、鈴木孝明：失神で発見された徐脈頻脈症候群の 1 女児例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
66. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁：Rhythmia®を用いた前中隔副伝導路の房室回帰性頻拍の一例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
67. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、加藤昭生、上田秀明：極型 Fallot 四徴症心内修復術後に合併した ATP 感受性心房頻拍の 1 例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
68. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本真理、吉永正夫、長嶋正實：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
69. 森 仁、住友直方、加藤律史、連 翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉

- 恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：2つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった房室中隔欠損、Fontan術後の1例、第16回平岡不整脈研究会、熱海、2017.12.10
70. 森 仁、住友直方、加藤律史、連 翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：2つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった、房室中隔欠損、Fontan術後の1例、第51回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2017.12.16
71. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枅岡 歩、鈴木孝明：2度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、第30回心臓性急死研究会、東京、2017.12.16
72. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枅岡 歩、鈴木孝明：2度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、毛呂山日高成育医療カンファレンス、埼玉、2017.12.18
73. 森 仁、住友直方、加藤律史、連 翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：単心室症に対する Glenn術後の心房頻拍に対して entrainment ペーシングによる詳細なマッピングを行なった幼児例、第30回臨床不整脈研究会、東京、2018.1.13
74. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、長田洋資、連翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島 拓朗、住友直方、鈴木孝明、枅岡 歩、保土田健太郎、Hybrid stage 1 手技中の重大な問題－合併症回避に向けての検討－Severe troubles during Hybrid stage 1 -Discussion to avoid complications-、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
75. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、長田洋資、連翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方：開心術後に生じた閉塞上大静脈に対するカテーテルインターベンション－難治性乳糜胸水は改善したか？－Catheter intervention for obstructed SVC after open heart surgery-Refractory chylothorax was improved-、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
76. 連 翔太、住友直方、今村知彦、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、柴田映道、岩下憲行、安原 潤： Glenn術後単心室に合併した ATP感受性心房頻拍に対して高周波カテーテルアブレーションを行なった1例 Successful radiofrequency catheter ablation of ATP sensitive atrial tachycardia inpatient with single ventricle post bilateral bidirectional Glenn procedure、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
77. 今村知彦、住友直方、連 翔太、森 仁、小森暁子、岩下憲行、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：小児 AVNRT に対する cryoablation 後の再発リスク因子の検討 Risk factor of recurrence after cryoablation for pediatric AVNRT、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
78. 長田洋資、葭葉茂樹、小島拓朗、小林俊樹、今村知彦、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、住友直方、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枅岡歩、鈴木孝明：ECMO 管理下に施行した心臓カテーテル検査および治療 Cardiac catheterization and catheter intervention in pediatric patients supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
79. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、連 翔太、中野茉莉恵、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方： Norwood 型手術後の左肺動脈狭窄に対する早期ステント留置の中期予後 Early stent placement for post-operative severe left pulmonary artery stenosis in Norwood type operation、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
80. 今村知彦、住友直方、連翔太、森仁、小森暁子、岩下憲行、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬

- 幸、小島拓郎、葭葉茂樹、小林俊樹：小児に対する着用型自動除細動器（WCD）の適応と問題点、第10回デバイス関連冬季大会、横浜、2018.2.12
81. 中野茉莉恵、今村知彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、小島拓郎、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枡岡歩、鈴木孝明：肥大型心筋症の合併が疑われ心室細動から救命された大動脈弁狭窄症の一例、第25回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2018.2.10
82. 大野聖子. Can We Detect and Know All the Pathogenic Mutations by Next Generation Sequencer in Patients with Inherited Cardiovascular Diseases? 次世代シーケンサーで全部わかるの？ JCS2017 (2017.3.17-19, 金沢)
83. 大野聖子. カテコラミン誘発多形性心室頻拍最近の話題小児循環器病学会 遺伝性不整脈のブレイクスルー (2017.7.7 浜松)
84. 大野聖子. 総論ーゲノム医学の基礎 第32回大山不整脈カンファレンス (2017.8.19)
85. 渡辺重朗、岩本真理、青木春香、正本雅斗、中野祐介、鉦碯竜範. 二次性 QT 延長症候群により Torsade de pointe を認めた3例. 第22回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017.11
86. 柴田愛子、鉦碯竜範、菅谷憲太、正本雅斗、鈴木彩代、中野裕介、渡辺重朗、伊藤秀一、岩本真理. 劇症型心筋炎後の完全房室ブロックと重症心不全に対し両心室ペースメーカーが有効であった1例 第365回小児科学会神奈川県地方会、横浜、2017

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 |

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。小学 4 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；小学 1 年 16,773 名、中学 1 年 18,126 名、高校 1 年 13,502 名、計 48,401 名の健常児心電図を使用した。小児期 HCM の頻度は 10 万人に 2.9 人と推測されており、5000 人に 1 人の抽出基準を検討した。肥大所見として、発表されている 1) SV_1+RV_5 、2) SV_1+RV_6 、3) 小児 HCM 肥大基準 ($RaVL+SV_2$)、4) Cornell 基準 ($RaVL+SV_3$)、を用いた。今回新たに 5) V_2 基準 (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 の早期診断の検討；小学 4 年以降に初めて診断された 14 例の小 1 時の ECG が検討できた 13 例について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；13 例中、1 例は省略 4 誘導心電図であり検討から除外し、最終的に 12 例で検討した。各基準を満たした患児数は V_3 基準 4 例、Cornell 基準 3 例、 V_4 基準 2 例、 SV_1+RV_5 基準、小児 HCM 基準、 V_2 基準がそれぞれ 1 例であった。 V_3 基準を満たした 4 例は突然死例、院外心停止例、中学 1 時心室壁厚が既に 19mm あった 1 例、および母親が HCM の 1 例であった。12 例中 2 例は心電図異常を指摘されたが、心エコー上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 4 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存在する。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、中学1年時で初めて診断された患児の小学1年時の ECG を検討した。

B. 研究方法

[1] 基準値の作成

小学1年 16,773名 (男子 8350名、女子 8423名)、中学1年 18,126名 (男子 8943名、女子 9183名)、高校1年 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年男子 8350名の心電図を用いた。HCMの正確な頻度はわかっていないが、10万人に2.9人と推測されており³⁾、統計学的に5000人に1人の抽出基準 (平均値 + 3.5401 x 標準偏差)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 ³⁾、2) SV_1+RV_6 ³⁾、3) 小児 HCM 肥大基準 ($RaVL+SV_2$)²⁾、4) Cornell 基準 ($RaVL+SV_3$)⁴⁾ 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 16例 (男児 12例、女児 4例)のうち、小学4年以降に初めて診断された 14例 (男児 12例、女児 2例)の小学1年時の ECG が検討できた 13例 (男児 11例、女児 2例)について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、最終的に 12名 (男子 10名、女子 2名)の心電図で検討した。12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

学年別、性別の 5000名に1人抽出する基準値を表1に示した。この基準値を用いた時本研究対象者 (健常者) から抽出される予測数は表2の通りであった。

[2] HCM 患児の心電図所見

表2に HCM 患児 12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 4例、Cornell 基準 3例、 V_4 基準 2例、小児 HCM 基準、 V_2 基準、 SV_1+RV_6 基準がそれぞれ 1例であった。 V_3 基準を満たした 4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)、母が HCM であった 1例 (Case 11)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)、[要精密] (Case 11)であった。Case 4は右室肥大所見 (Rsr' , $R=2.8mV$)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め正常と判断されていた。Case 6は小学1年時既に V_1 , V_2 に Q波を認め、心エコー検査を受けていたが、心エコー検査は正常であり、異常なしとされていた。

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。

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。また、心電図で異常を認めた場合、心エコーが正常でも経過観察が必要なことも確認できた。

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 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 4 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。

(参考文献)

1. Lakdawala NK, Thune JJ, Maron BJ, et al. Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108(11):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(7):1246-9.
3. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1220-1230.
4. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; **37**:

161-186.

5. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:572-580.

注：本内容は英文論文として発表予定である。

Priority は発表予定の英文論文にある。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M, Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. *J Arrhythmia*, 2018 (in press).
2. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J.* 2018;82(3):831-839.
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(4). pii: e004645.

[和文]

1. 堀米仁志、吉永正夫. 乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較. *循環器専門医.* 2018; 26:64-69.
2. 吉永正夫. 学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会 (心臓部門) の報告. *鹿児島県医師会報.* 2017; 796 (10): 31-32

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Seki S, Ushinohama H, Ohno S. QT Intervals During Nighttime Sleep and Circadian Autonomic Activities in Healthy and Long QT Syndrome (LQTS) Infants. Scientific Session 2017 American Heart Association (AHA), Anaheim, 2017.11.14
2. Sumitomo N, Shimizu W, Yoshinaga M, Horigome H, Aiba T, Suzuki T, Nakamura Y, Aragaki Y, Kurosaki K, Miura M, Ushinohama H, Takahashi H, Horie M. The Prognosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Scientific Session 2017 American Heart Association (AHA), Anaheim, 2017.11.12
3. Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian heart rate variability in healthy and long QT interval infants. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.29
4. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.29
5. Ohno S, Ichikawa M, Takayama K, Itoh H, Yoshinaga M, Horie M. A rare variant in RYR2 is a candidate modifier for the patients with Brugada syndrome and conduction block. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.27
6. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Kayatani F, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A mutations related with bradycardia and conduction block in young patients. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.27
7. Lahrouchi N, Tadros R, Mizusawa Y, Postema PG, Yoshinaga M, et al. Multinational genome-wide association study in long QT syndrome identifies a role for common genetic variation in disease susceptibility and points to a polygenic architecture in mutation-negative cases. Heart Rhythm 2017, Chicago,

2017.5.12.

8. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H. Marked early repolarization with age in boys. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.12.
9. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K. Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.11
10. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5

[国内学会]

1. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M. Walking as a Treating Childhood Obesity: A Randomized Controlled Trial. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.25, Osaka.
2. 野村裕一, 吉永正夫, 関 俊二, 樫木大祐, 上野健太郎, 田中裕治, 益田君教, 西島 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
3. Ohno S, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
4. 吉永正夫, 泉田直己, 岩本眞理, 牛ノ濱大也, 住友直方, 田内宣生, 堀米仁志, 阿部勝巳, 長嶋正實. 小児心電図基準値作成に関する研究. 第53回日本小児循環器学会学術集会、平成29年7月7日、浜松
5. 吉永正夫. 年齢からみた心室期外収縮(VPC)発生頻度と臨床的意義. 第32回犬山カンファレンス、平成29年8月19日、京都
6. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 大野聖子, 野村裕一. 健

常乳児および QT 延長症候群 (LQTS) 乳児の睡眠
中 QT 時間および自律神経活動の日内変動. 日本睡
眠学会第 42 回定期学術集会. 平成 29 年 6 月 29 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

表1 学年別・性別の抽出基準

	SV1+RV5	SV1+RV6	RaVL+SV2	RaVL+SV3	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)	Cornell Pr
小1男子	5.75	4.80	4.23	3.53	5.73	5.28	5.21	3148
小1女子	5.70	4.83	4.19	3.25	5.38	4.69	4.75	2773
中1男子	6.26	5.34	4.79	3.74	6.04	5.23	5.27	3651
中1女子	5.04	4.55	3.94	2.73	4.87	3.80	3.72	2516
高1男子	6.47	5.64	5.18	4.02	6.30	5.23	5.13	4123
高1女子	4.49	4.19	3.45	2.45	4.20	3.30	3.11	2323

表2 学年別・性別の健常者からの抽出数

									総対象者数
小1男子	9	12	4	14	10	15	7	20	8350
小1女子	9	15	10	6	17	11	7	14	8423
中1男子	20	17	9	14	15	16	13	22	8943
中1女子	26	24	18	25	19	25	30	29	9183
高1男子	14	11	7	8	11	8	11	12	6477
高1女子	16	11	8	18	15	21	21	26	7025
総計	94	90	56	85	87	96	89	123	48401

表3. 小学4年以降に診断された肥大型心筋症患者の小学1年時心電図所見

No	性	SV ₁ +RV ₅	SV ₁ +RV ₆	RaVL+SV ₂	RaVL+SV ₃	V ₂ (R+S)	V ₃ (R+S)	V ₄ (R+S)	Q(+)	ST	invT	他所見	小1自動診断	UCG施行	IVSTh	PWTh
1	1	5.34	5.00	2.50	4.40	3.66	6.20	4.90	-	-	-	-	境界域-正常	中1	12.1	19.2
2	1	2.40	2.05	2.95	1.99	4.80	3.64	3.15	-	-	-	-	正常範囲	中1	27.5	9.3
3	1	3.00	2.10	2.04	2.60	3.94	4.64	5.00	-	-	-	-	正常範囲	中1	8.3	10.5
4	1	4.30	3.90	1.95	2.67	6.14	6.82	4.62	-	-	-	RVH	境界域-異常	16歳	14	9
5	1	4.20	3.60	5.24	5.24	5.34	7.04	5.10	-	-	V6	-	正常範囲	中1	25.8	10.2
6	1	2.63	2.06	1.82	1.85	1.72	1.75	2.70	V1,V2	-	-	-	境界域-正常	中1	8.6	8.6
7	1	3.50	2.85	2.81	2.29	4.06	3.70	3.23	-	-	-	-	正常範囲	中1	18.7	8.8
8	1	2.90	2.60	2.69	2.35	4.04	3.14	4.00	-	-	-	-	正常範囲	小6	20.8	18.9
9	1	1.90	1.60	2.62	3.70	4.08	5.20	4.06	-	-	-	notched R, IVCD	境界域-異常	中1	13	13
10	1	3.60	3.00	2.54	2.80	5.08	4.90	7.18	-	-	-	-	正常範囲	中1	13.6	9.3
11	2	4.10	3.00	3.66	2.83	5.45	5.87	5.03	-	V3-5	-	-	要精密	小4	14.3	6.1
12	2	3.84	3.23	2.45	0.60	2.60	1.10	2.30	-	-	-	-	正常範囲	中1	19.7	10.1

【略語】 invT; inverted T wave, ST, ST depression, IVSTh; interventricular septal thickness (mm), PWTh; posterior thickness (mm), IVCD; interventricular conduction delay.

注 ; マークしてある部分は抽出基準を満たす部分もしくは他の所見で抽出される所見

心電図所見、心エコー所見の出現時期に関する肥大型心筋症 2 症例の検討

研究代表者 吉永正夫¹⁾

研究協力者 関 俊二¹⁾、山下恵里香²⁾、田上和幸²⁾、塗木徳人²⁾、園田正浩²⁾、大野聖子³⁾、
植田初江⁴⁾、田中裕治¹⁾

所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター小児科、²⁾国立病院機構鹿児島医療センター第 2 循
環器内科、³⁾国立循環器病センター分子生物学部、⁴⁾国立循環器病センター病理部

研究要旨

【目的】病理学的に肥大型心筋症 (HCM) の心電図、心エコー所見の出現時期を検討すること。

【症例】症例 1; 16 歳男子。運動中に心停止を起こし、目撃者心肺蘇生によって救命された。入院時の心筋厚は 16 mm。小学 1 年時より心電図上、不完全右脚ブロックパターン、V2、V3 の RS 波高の増高を認めていたが、心エコー所見は正常だった。症例 2; 12 歳男子。中学 1 年時の学校心臓検診で異常 Q 波を指摘され受診。受診時心エコー上の心筋厚は 8.6 mm。後方視的に調査すると、小学 1 年時に既に異常は出現していた。受診時より 20 か月後、心電図上 V4~V6 の ST、T 波異常と心エコー上の心筋肥厚が出現した。【結論】小児期 HCM を抽出するための心電図学的診断基準、HCM と診断するための心エコー上の診断基準の作成が急務である。また、心電図上の異常所見があった場合、経過観察を続ける必要がある。

A. 研究目的

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) は若年者の院外心停止の主要な原因の一つである。成人期の肥大型心筋症の診断基準は他に原因のない心室壁の 15 mm 以上の肥厚であり、一親等親族は 13mm 以上の肥厚である¹⁾。小児期では明確な基準がなく、便宜的に一親等の基準が用いられている。一方、HCM の心電図所見には、左室肥大所見、ST 部分・T 波の変化、異常 Q 波の組み合わせで診断される。しかし、心エコー所見の心筋の肥厚と心電図所見の出現時期については、よく知られていない。心筋 biopsy で証明された (biopsy-proven) HCM の 2 例において、心電図所見および心エコー所見の出現時期について検討した。

B. 症例

【症例 1】16 歳男子。サッカーの練習中に突然心停止を来した。失神の既往、心筋症、突然死の家族歴はなかった。目撃者による救急蘇生と AED の discharge により心拍は再開した。入院時の心エコーにて心室中隔が 14 mm であり、また心電図上肥大所見もあり、HCM が疑われ、右室からの心筋 biopsy が行われた。病理学的所見は HCM に compatible な所見であった。遺伝学的検査にて Troponin T をコードする *TNNT2* の homologous mutation (xc.388C>T, p.R130C) を認めた。

後方視的に学校心臓検診時の所見を検討した。小学 1 年時の心電図所見で不完全右脚ブロックパターンと V2、V3 の RS 波高の増高を認め、二次検診として心エコー検査が行われたが、先天性心疾患、心筋肥厚がなかったため、正常範

困と診断された。中学1年時も同様の所見を認めたが、小学1年時の心エコー所見が正常であったため、中学1年時の心エコー検査は行われなかった。

【症例2】12歳男子。学校心臓検診で異常Q波を指摘され受診した。失神の既往、心筋症、突然死の家族歴はなかった。受診時の心エコー検査にて、心機能は正常であり、心室中隔厚もなかった(心室中隔厚; 8.6 mm)。小学1年時の学校心臓検診でも心電図上異常Q波を認めたため、心エコー検査を受けており、心室中隔厚は6.3 mmであった。初診より20か月後心電図上V4~V6のST、T波変化が出現し、心エコー上の心室中隔厚も11.9 mmに増大していた。HCMが疑われるため、心筋 biopsy が行われ、所見はHCMと一致する所見であった。

(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倫理委員会の承認を得て行った。遺伝学的検査についても倫理委員会の承認を得ている。

C. 考察

欧州心臓病学会は小児期のHCMの診断基準として、心エコー検査で左室心筋の厚さが平均値+2x(標準偏差)値以上としている¹⁾。この基準を使用すると、母集団の2.5%が異常と診断される。HCMの頻度は10万人に2.9と推測されている²⁾。そこで、臨床的には家族検診での診断基準である13 mm以上が診断基準として使われている。新たな心エコー上の診断基準の作成が必要である。また、心電図上HCMを疑わせる所見があった場合、心エコー所見が正常であっても、フォローを続ける必要がある。

D. 結論

小児期HCMを抽出するための心電図学的診断基準、HCMと診断するための心エコー上の診断基準の作成が急務である。また、心電図上の異常所見があった場合、経過観察を続ける必要

がある。

(参考文献)

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-2779.
2. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1220-1230.

注：本内容は英文論文として投稿中である。
Priority は発表予定の英文論文にある。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M, Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. *J Arrhythmia*, 2018 (in press).
2. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J*. 2018;82(3):831-839.
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(4). pii: e004645.

[和文]

1. 堀米仁志, 吉永正夫. 乳児期発症先天性QT延長症候群(LQTS)と乳児突然死症候群にみられるLQTS関連遺伝子変異の比較. *循環器専門医*. 2018;

26:64-69.

2. 吉永正夫. 学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会 (心臓部門) の報告. 鹿児島県医師会報、2017;796 (10):31-32

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Seki S, Ushinohama H, Ohno S. QT Intervals During Nighttime Sleep and Circadian Autonomic Activities in Healthy and Long QT Syndrome (LQTS) Infants. Scientific Session 2017 American Heart Association (AHA), Anaheim, 2017.11.14
2. Sumitomo N, Shimizu W, Yoshinaga M, Horigome H, Aiba T, Suzuki T, Nakamura Y, Aragaki Y, Kurosaki K, Miura M, Ushinohama H, Takahashi H, Horie M. The Prognosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Scientific Session 2017 American Heart Association (AHA), Anaheim, 2017.11.12
3. Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian heart rate variability in healthy and long QT interval infants. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.29
4. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.29
5. Ohno S, Ichikawa M, Takayama K, Itoh H, Yoshinaga M, Horie. A rare variant in RYR2 is a candidate modifier for the patients with Brugada syndrome and conduction block. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.27
6. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Kayatani F, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A mutations related with bradycardia and conduction block in young patients. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.27
7. Lahrouchi N, Tadros R, Mizusawa Y, Postema PG,

Yoshinaga M, et al. Multinational genome-wide association study in long QT syndrome identifies a role for common genetic variation in disease susceptibility and points to a polygenic architecture in mutation-negative cases. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.12.

8. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H. Marked early repolarization with age in boys. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.12.
9. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K. Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.11
10. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5

[国内学会]

1. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M. Walking as a Treating Childhood Obesity: A Randomized Controlled Trial. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.25, Osaka.
2. 野村 裕一, 吉永 正夫, 関 俊二, 樋木 大祐, 上野 健太郎, 田中 裕治, 益田 君教, 西畠 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
3. Ohno S, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
4. 吉永正夫, 泉田直己, 岩本眞理, 牛ノ濱大也, 住友直方, 田内宣生, 堀米仁志, 阿部勝巳, 長嶋正實. 小児心電図基準値作成に関する研究. 第53回日本

小児循環器学会学術集会、平成 29 年 7 月 7 日、浜松

5. 吉永正夫. 年齢からみた心室期外収縮(VPC)発生頻度と臨床的意義. 第 32 回犬山カンファレンス、平成 29 年 8 月 19 日、京都
6. 吉永正夫、牛ノ濱大也、大野聖子、野村裕一. 健常乳児および QT 延長症候群(LQTS)乳児の睡眠中 QT 時間および自律神経活動の日内変動. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 平成 29 年 6 月 29 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

小児期拡張型心筋症の心エコー指標の推移と予後

研究分担者 堀米 仁志¹⁾

研究協力者 野崎 良寛²⁾

所 属 ¹⁾ 筑波大学医学医療系小児科、²⁾ 筑波大学附属病院小児科

研究要旨

【目的】わが国における小児期拡張型心筋症（DCM）の臨床像、特に心エコー指標の推移と予後を把握し、今後の診療ガイドライン策定に寄与することを目的とした。【対象と方法】本研究班に所属する施設を対象として調査票を配布し、小児期 DCM 症例のデータを収集した。調査項目は、診断時年齢、診断の契機、臨床的特徴、遺伝的背景、心エコー所見、臨床経過、治療内容と予後等であったが、本年度は特に複数時点での心エコーがある症例の LVEF の経緯および予後について検討した。【結果】登録数は全体で 91 例（男 51 例、女 38 例、記載なし 2 例）、診断時年齢は 0 歳から 18 歳（中央値 5 年 7 か月）で、乳児期に発症のピーク（32 例）があった。全 91 例の初診時の LVEF は $37.3 \pm 18.1\%$ 、乳児期発症例の初診時の LVEF は $31.9 \pm 16.9\%$ であった。乳児期診断例の多くがその後の経過で左室機能の改善または正常化を示した。改善がみられた症例では初回から 1 年後の心エコーですでに LVEF の改善が見られたが、1 年後に LVEF が低下した 3 例は死亡した。予後については、全 91 例のなかで死亡／脳死／OHCA 後／心移植例を合わせると 24 例であった。内訳は死亡・脳死例が 15 例（そのうち OHCA 後が 12 例：すなわち OHCA 後で死亡や脳死に至っていないものが 3 例のみ）で、心移植が 6 例に行われた。【結論】小児期 DCM の発症のピークは乳児期にあったが、そのうちかなりの症例が経時的に臨床的改善を示した。死亡・脳死・OHCA・心移植を合わせると全体の 26% で、OHCA の予後も不良であった。小児期 DCM の診療ガイドライン策定には、心エコー指標の標準値の確立と、予後不良のリスク因子および予後改善の予測因子の同定が重要であると考えられた。

A. 研究目的

拡張型心筋症（dilated cardiomyopathy, DCM）は肥大型心筋症（hypertrophic cardiomyopathy, HCM）に比べると、突然死が少なく、心不全の割合が高いと考えられている。しかし、わが国における小児期 DCM の頻度や予後についてまとまった報告はなく、その実態は明らかでない。学童院外心停止の約 30% は心筋症であることを考えると、その予防は重要であるが、学校生活管理法も十分確立しているとは言えない。また、小児期に診断される DCM のなかには心機能が

正常化する症例があることも知られているため、その頻度や長期予後についても治験は少ない。そこで本研究では、本研究班所属施設から、小児期 DCM 症例のデータを収集し、診断時年齢、診断の契機、心エコー所見の推移、予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究班の班員が所属する病院・施設で診断された、または経過観察されている小中学生の DCM について以下の項目について調査した。

調査項目：初診時年齢、診断の契機、家族歴、基礎疾患、合併疾患、心電図、ホルター心電図所見、心エコー所見、治療内容、予後

この中で、今回は特に心エコー所見の推移と死亡例について検討した。

(倫理面への配慮)

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

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

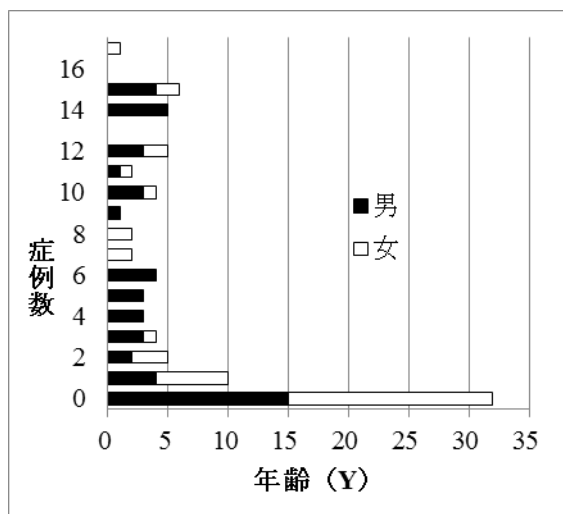
C. 研究結果

1) 症例登録数は全体で91例(男51例、女38例、性別未記載2例)であった。

2) 診断時年齢

男女ともにもっとも多いのは1歳未満(乳児)、続いて1歳～2歳未満であった。(図1)

図1 DCM 症例の初診時年齢分布



全91例の経過観察期間は0か月～31年7か月(中央値5年7か月)(平均±標準偏差:6年

7か月±6年2か月)であった。

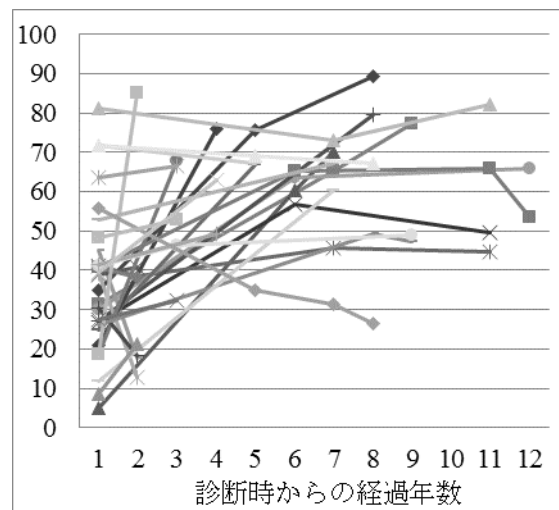
3) 家族歴

91例中、心筋疾患の家族歴があったのは13例(14%)で、すべてDCMであった。(兄弟姉妹8例、父3例、父方祖父母1例、不明1例)

4) 心エコー所見

全91例の初診時のLVEFは $37.3 \pm 18.1\%$ であった。もっとも症例数が多かった乳児期発症例(複数心エコーデータを収集できた23例)の初診時のLVEFは $31.9 \pm 16.9\%$ で、明らかな低値を示した。これらのなかから複数時点のデータが入手できた症例(乳児例23例、6歳以上8例)の経時的変化を図2に示した。乳児例では多くの症例で経時的に左室機能が回復していることがわかる。しかし、4例では経時的に低下していて、そのうち3例が死亡した。一方、6歳以上の例では左室機能は経時的に横ばいまたは低下していた。

図2 LVEF (%) の推移



複数の経時的LVEF値が記載されていた症例。

黒線：乳児期診断例

グレー線：6歳以降診断例

5) 予後

全91例のなかで死亡/脳死/OHCA後/心移植例を合わせると24例であった。その内訳は死亡・脳死例が15例(そのうちOHCA後が12例:すなわちOHCA後で死亡や脳死に至ってい

ないものが3例)、心移植が6例に行われた。

これら24例の初診時年齢は0歳0か月～15.7歳(中央値1.9歳)、死亡時年齢は0歳0か月～22.4歳(中央値4.7歳)、その間の経過観察期間中央値は1.9年であった。また、初診時のLVEFは $28.4 \pm 17.4\%$ であった。図2にみられる初診時LVEF30～40%台からおおよそ1年の経過で10%台に低下した3例はいずれも死亡した。初診から1～2年でLVEFが改善した症例では経時的にLVEFが改善または正常化した症例が多く、良好な予後を辿った症例が多くみられた(図2)。一方、6歳以上の症例ではLVEFが横ばいの値を示すことが多かった(図2)。しかし、心エコー指標の経時的変化のデータが十分に収集できていないため、詳細な解析はできなかった。

24例中、OHCA例は15例であった。これらの予後はCPC5が9例、CPC1が3例、記載なしが3例で、死亡または脳死に至ったものが12例(80%)に達した。

D. 考察

今回の小児期心筋症研究班の調査で新生児期・乳児期から高校生まで合わせて91例のDCM症例を集計することができた。後方視的な研究ではあるがこれだけの例数を集計した報告は今までなく、わが国における小児期DCMの現況を反映していると考えられる。

初診時年齢(図1)をみると乳児期(<1歳)がもっとも多く(32例)、1歳児がそれに続いた(10例)。それ以降には目立ったピークはなかった。これらの0～1歳児は経時的に観察していくと、左室機能が改善、正常化する症例がかなりあることがわかった。小学1年生、中学1年生時の心エコー所見をみるとLVdやLVEFの値は正常化している症例が多い。小学1年生時のLVEFの平均値が約60%であるのはこのためと思われる。LVEFの改善または正常化を示す例では、初診から1年後にはすでに心エコー所見の改善(LVdの低下、LVEFの上昇)としてその徴候が現れていて、今後、学童の心エコー指

標の標準値が確立すれば予後の予測に役立つ可能性がある。一方、初診時のLVEF30～40%台からおおよそ1年の経過で10%台に低下した3例はいずれも死亡した。

同様の傾向は欧米の報告でもみられる。Everittら(J Am Coll Cardiol2014)、Rusconiら(Circ Heart Fail, 2017)によると、LVEFの改善は診断から2～3年後に22～30%の症例にみられ、特に診断時年齢が1歳以下の症例に多かった。改善を予測する因子として、診断時の低年齢、LDEDD z-scoreの低値、心不全非合併などが報告されている。

生命予後に関して、DCMでは心不全死が注目される傾向があるが、HCMと同様に心臓突然死(SCD)の予防も重要である。今回の研究ではDCM91例中、死亡・脳死・OHCA・心移植を合わせると24例であった。OHCAは15例で、そのうち何例がSCDであったかは同定できなかったが、その予後はCPC5がもっとも多く、3例を除いて死亡または脳死に至っていることは、OHCA例の予後が不良であることを示していた。

今回の小児期DCM調査ではホルター心電図の施行率は高くなく、施行してあっても経時的に施行されていることが少なく、不整脈がSCDにどの程度関連しているかは、検討できなかった。実際に心室期外収縮が記録されていても心室頻拍の合併率は低い可能性が推測された。ICD施行例も6例のみで、ICDの適応基準を検討するまでには至らなかった。

米国における大規模研究(Pahlら、J Am Coll Cardiol, 2012)によれば、小児期DCMの5年間のSCD発生率は約3%であった。LVの拡大、LV後壁厚の薄さ、診断時年齢<14歳などがリスク因子として報告され、これらのリスク因子に基づいたICD適応の判断が推奨されている。

今後、小児期DCMの診療ガイドラインを作成していくためには、1)小児期DCM患者の心電図所見と心エコー所見を健常者から得た標準値と比較して、診断のための基準値を年齢ごと

に確立すること、2) 筋ジストロフィーなど神経筋疾患、代謝性疾患など続発性 DCM や家族性 DCM を特発性 DCM と分けてリスク因子を検討し、診断、治療アルゴリズムを作成していくことが必要であると考えられる。

E. 結論

小児期 DCM の後方視的調査により、わが国における臨床像の概略を知ることができた。特に発症のピークは乳児期にあるが、そのなかには臨床的に改善を示す例が多いことが判明した。死亡・脳死・OHCA・心移植を合わせると全体の 26% で、OHCA の予後も不良であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- 1) Yoshinaga M, Iwamoto M, [Horigome H](#), Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J*. 2018;82(3):831-9.
- 2) Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, [Horigome H](#), Aonuma K, Kawakami Y: Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(12):1203-13.
- 3) Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, [Horigome H](#), Aonuma K: Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(9):1062-3.
- 4) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, [Horigome H](#), Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group: Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective

multicentre trial. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016597 (7 pages).

- 5) Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, [Horigome H](#), Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group: The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017:1-6. [Epub ahead of print]
- 6) Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, [Horigome H](#): Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18 and SCN5A R1193Q variant. *Case Rep Pediatr*. 2017; 6570465 (3 pages).
- 7) 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.
- 8) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, [Horigome H](#), Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm*. 2017;14(5): 717-24.
- 9) 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*. 2017;70(3):232-7.

[和文]

- 1) 堀米仁志:【適切な学校心臓検診 見逃してはいけないポイントと管理】不整脈. *日本医事新報*. 2018;

- 4898:24-31.
- 2) 堀米仁志、吉永正夫：乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較. **循環器専門医**. 2018;26:64-9.
 - 3) 加藤愛章、堀米仁志：新生児医療 最新トピック NEXT(no.11) 胎児心磁図. **Neonatal Care**. 2018;31(2):152.
 - 4) 野崎良寛、堀米仁志：【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際. **Fetal & Neonatal Medicine**. 2017;9(2):68-72.
 - 5) 林立申、堀米仁志：【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に. **周産期医学**. 2017;47(4):495-500.
 - 6) 堀米仁志：手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義(Meaning of sympathectomy for patients with palmar hyperhidrosis and congenital long QT syndrome). **日本小児循環器学会雑誌**. 2017;33(4):332-334.

2. 学会発表

[国際学会]

- 1) Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, Horigome H, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in japanese school children. 第 64 回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/16
- 2) Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents. 第 64 回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/15
- 3) Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H, Abe K: Marked early repolarization with age in boys. **Heart rythm** 2017, Chicago, USA, 2017/5/12
- 4) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Fukuoka T, Mishima H, Kimoto H, Aiba T, Nogami A, Sumitomo

N, Shimizu W, Horigome H, Yoshiura K, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome caused by HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. **Heart rythm** 2017, Chicago, USA, 2017/5/11

- 5) Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K: Screening japanese school children for cardiovascular disease: Establishing reference values of p/QRS waves on electrocardiograms for 48,000 children. **Heart rythm** 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
- 6) Okuwaki K, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Ishikawa N, Takahashi-Igari M, Horigome H: Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. **Heart rythm** 2017, Chicago, USA, 2017/5/10

[国内学会]

- 1) Murakoshi N, Isaka Y, Lin L, Xu D, Yamasaki H, Yamamoto M, Kuroki K, Machino T, Yui Y, Sekiguchi Y, Ishizu T, Seo Y, Horigome H, Aonuma K, Nogami A: Targeted genetic analysis for patients with left ventricular dysfunction complicated with arrhythmias using next-generation sequencing. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
- 2) Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M: Treating childhood obesity by walking: A randomized controlled trial. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
- 3) Kato Y, Takahashi-Igari M, Nozaki Y, Lin L, Horigome H: Heart rate variability using fetal magnetocardiography in fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
- 4) Yoshinaga M, Takahashi H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Horigome H, Tokuda M, Lin L, Nagashima M: Trajectory of developing obesity and its confounders in childhood. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日

- 5) 川松直人、石津智子、山田 優、中澤直美、野崎良寛、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、小池 朗、堀米仁志、青沼和隆：右室機能と運動耐容能について ACHD 症例での検討。第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 28 日
- 6) 川松直人、石津智子、山田典弘、川原有貴、後藤淳一、前村健治、樋口基明、石橋真由、千葉義郎、大平晃司、村田 実、堀米仁志：大動脈弁位生体弁からの血栓塞栓により急性心筋梗塞を発症した妊婦の一例。第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会。東京、2018 年 1 月 27 日
- 7) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、高橋実穂、緒方邦臣、神鳥明彦、堀米仁志：心磁計の胎児不整脈への応用。つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
- 8) 稲葉 武、中澤陽子、吉田健太郎、加藤愛章、神鳥明彦、緒方邦臣、服部 愛、木村泰三、星 智也、石津智子、瀬尾由広、佐藤 明、関口幸夫、野上昭彦、渡邊重行、堀米仁志、川上 康、青沼和隆：筑波大学病院における心臓磁気計測(心磁図)の臨床応用。つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
- 9) 堀米仁志：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール。第 22 回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017 年 11 月 25 日
- 10) 村上 卓、塩野淳子、林 立申、阿部正一、坂 有希子、野村卓哉、堀米仁志：先天性心疾患における在宅非侵襲的陽圧換気療法の効果。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 11) 野崎良寛、加藤愛章、石川伸行、林 立申、高橋実穂、松原宗明、野間美緒、平松祐司、堀米仁志：補助換気下での Diaphragm Thickness Fraction による超音波横隔神経麻痺診断。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 12) 森田篤志、野崎良寛、石津智子、石川伸行、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：小児循環器診療におけるマシテンタンの使用経験。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 13) 加藤愛章、堀米仁志、吉永正夫、住友直方、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、田内宜生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實：学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 14) 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志：新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 15) 林 立申、村上 卓、塩野淳子、村越伸行、堀米仁志：Timothy 症候群の表現型を呈さない CACNA1C 遺伝子の新規変異(R860Q)を認めた QT 延長症候群の 1 家系。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 16) 野崎良寛、石津智子、林 立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 8 日
- 17) 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宜生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正實：小児心電図基準値作成に関する研究。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
- 18) 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：TAPVC 修復を経て TCPC を目指した無脾症候群の中期遠隔成績。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
- 19) 野間美緒、松原宗明、徳永千穂、平松祐司、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：Down 症候群を伴う先天性心疾患に対する 25 年間の外科治療経験。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
- 20) 中山 霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧 隆、南木 融、石津智子、堀米仁志、川上 康：大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴。第 42 回日本超音波検査学会学術集会、福岡、2017 年 6 月 18 日
- 21) 塚田祐伍、林 立申、村上 卓、塩野淳子、坂 由希子、阿部正一、堀米仁志：胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につなげられた重症肺静脈狭

窄を伴う総肺静脈還流異常症の1例. 第115回茨城
小児科学会、つくば、2017年6月18日

22) 林立申、村上卓、塩野淳子、中村伸彦、泉維
昌、堀米仁志: SCN5A多型を合併し、QT延長を呈
したGitelman症候群の1例. 第120回日本小児科
学会学術集会、東京、2017年4月15日

23) 塩野淳子、日向彩子、石川伸行、村上卓、堀米
仁志: 基礎心疾患のある小中学生の院外心肺停止例.
第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017年4
月15日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

心筋緻密化障害に関する研究

研究分担者 市田 路子、廣野 恵一

所 属 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）小児科学講座

研究要旨

【目的】学校心臓検診における心筋緻密化障害患者の診断や臨床像については明らかとなっていない。【対象と方法】心筋緻密化障害の臨床像と学校心臓検診の関連を明らかにするために、小児の心筋緻密化障害患者を対象に後方視的にコホート研究を行った。【結果】対象は 0～18 歳までに診断された心筋緻密化障害患者 105 例（男子 67 例、女子 38 例）であった。診断契機は、学校心臓検診が 45 例（43.3%）、症状が 25 例（24.0%）、家族検診が 6 例（5.8%）であった。その他の心合併症は 6 例（5.7%）にみられた。心外合併症は 13 例（12.4%）にみられた。家族歴では、心筋症が 17 例（16.5%）、突然死が 8 例（8.1%）、心血管病が 7 例（8.0%）であった。治療は 37 例（35.9%）で行われていた。心移植は 1 例（1.0%）、死亡は 4 例（3.8%）であった。院外心肺停止は 5 例（4.8%）であった。ホルター検査では、VPC が 22 例（68.75%）に、VT が 1 例（3.2%）に認められた。心イベントの有無で 2 群間比較した場合、診断時年齢、心外合併症、治療の有無、初診時の X 線上の肺鬱血の有無、初診時および最終受診時の心臓超音波の FS および EF において有意差が見られた。心電図所見としては、fragmented QRS は 49 例（33.4%）に、J 波は 23 例（15.7%）に、右脚ブロックは 16 例（10.9%）に認められた。【結論】学校心臓検診において fragmented QRS、J 波、右脚ブロックといった心電図異常が心筋緻密化障害の検出の一助になると思われる。今後は健常群での心電図と比較し、これらの心電図異常の発症頻度を解析し、特異度と感度を検証することが必要である。

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。しかし、これまで学校心臓検診における心筋緻密化障害患者の診断や臨床像については明らかとなっていない。

B. 研究方法

1. 心筋緻密化障害患児のデータ収集

研究に参加する全国 16 施設に調査票を配布し、診断時 20 歳未満の心筋緻密化障害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、富山大学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

対象は0~18歳までに診断された心筋緻密化障害患者105例(男子67例、女子38例)で、診断時年齢は平均 7.63 ± 5.04 歳であった(図1)。

診断契機は、学校心臓検診が45例(43.3%)、症状が25例(24.0%)、家族検診が6例(5.8%)であった。

その他の心合併症は6例(5.8%)にみられた。心外合併症は13例(12.4%)にみられた。

家族歴では、心筋症が17例(16.5%)、突然死が8例(8.1%)、心血管病が7例(8.0%)であった。

治療は37例(35.9%)で行われており、内訳はACE阻害剤が24例(23.3%)、 β 遮断薬が18例(17.5%)、ARBが3例(2.9%)、利尿剤が16例(15.5%)で、非薬物治療が7例(6.8%)であった。

心移植は1例(1.0%)、死亡は4例(3.8%)であった。院外心肺停止は5例(4.8%)であった。

ホルター検査では、VPCが22例(68.8%)に、VTが1例(3.2%)に認められた。

心イベントの有無で2群間比較した場合、診断時年齢、心外合併症、治療の有無、初診時のX線上の肺鬱血の有無、初診時および最終受診時の心臓超音波のFSおよびEFにおいて有意差が見られた(表1)。

経過中のX線上の心胸郭比および心臓超音波のFSについては有意な変化は見られなかった(図2)。

心電図所見としては、全体として、心拍数は平均 68.73 ± 13.18 /分であった。PR時間は平均 141.75 ± 20.09 msecであった。QRS時間は平均 95.89 ± 17.38 msecであった。QT時間は平均 387.3 ± 34.0 msecであった。QTbc時間は平均 410.6 ± 34.9 msecであった。QTfc時間は平均 402.3 ± 29.5 msecであった。SV1は平均 1.37 ± 0.77 mVであった。RV5は平均 1.98 ± 0.94 mVであった。SV1+V5は平均 3.35 ± 1.22 mVであった。右軸偏位は8例(5.4%)に認められた。左軸偏位は10例(6.8%)に認められた。fragmented QRSは49例(33.4%)に認められた。J波は23例(15.7%)に認められた。異常Q波は1例(0.6%)に認められた。ST異常は2例(1.3%)に認められた。陰性T波は6例(4.1%)に認められた。右脚ブロックは16例(10.9%)に認められた。左脚ブロックは4例(2.7%)に認められた。

小学1年生、中学1年生、高校1年生間の右軸偏位、左軸偏位、fragmented QRS、J波、異常Q波、ST低下は2例、T波、右脚ブロック、左脚ブロックの発症頻度に有意差は認められなかった(表2)。

生存時間解析分析では、治療歴を有する例、初診時のX線上の肺鬱血を有する例、初診・最終受診時のFSが30%以下の例では予後が不良であった(図3)。

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、心筋緻密化障

害は診断時年齢が低く、乳児期が最多で、続いて学童期に過半数を占めるという特徴があった。このことは、診断の契機は乳児期は心不全症状が多く、学童期は無症状で学校心臓検診において診断される症例が多いことと関係している。この点は肥大型心筋症と対照的であった。

心電図異常では、fragmented QRS は 49 例 (33.4%)、J 波は 23 例 (15.7%)、右脚ブロックは 16 例 (10.9%) が多く認められた。fragmented QRS は近年、成人の心筋緻密化障害において報告が散見されている。fragmented QRS が存在すると VT の合併が高率で認められるとの報告があるが、本研究では VT 発症例は 1 例のみで有意な相関は見られなかった。なお、成人の心筋緻密化障害患者においては、fragmented QRS の合併率が本研究より高率であった。成人例では VT 発症例も多く、本研究では VT 合併例が少ないことを考えると、fragmented QRS は心筋緻密化障害患者における不整脈性を予測するマーカーとなりうるかもしれない。Limitation として、健常群での fragmented QRS、J 波、右脚ブロックの発症頻度を検証する必要があるが、学校心臓検診において fragmented QRS、J 波、右脚ブロックといった心電図異常が心筋緻密化障害の検出の一助になると思われた。また、肥大型心筋症とは対照的に、心電図上、左室肥大等の肥大所見は本研究では認められなかった。

E. 結論

小児期の心筋緻密化障害症例の後方視的検討において、初診時年齢は乳児期と学童期が多く、乳児期は心筋症関連症状を契機に診断され、学童期は無症状で学校心臓検診において診断されていることが判明した。フォロー期間に約 6% が心不全で死亡または心臓移植を受けていた。

学校心臓検診において fragmented QRS、J 波、右脚ブロックといった心電図異常が心筋緻密化障害の検出の一助になると思われた。

今後は健常群での心電図と比較し、これらの

心電図異常の発症頻度を解析し、特異度と感度を検証することが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Fujino N, Yoshimuta T, Ichida F, Kinugawa K, Usuda K, Kitayama M, Ino H, Kawashiri MA, Tada H, Mizuno S, Hayashi K, Takemura H, Yamagishi M; all the members of the Japanese Circulation Society in Hokuriku District. Overview of the 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society - Cardiovascular Medicine for the Next Generation. *Circ J*. 2017;81(9):1261-1267.
2. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, Sumitomo N, Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015) - Digest Version. *Circ J*. 2017;81(4):581-612.
3. 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, Ichida F, Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2017;32(6):700-707.
4. Wang C, Hata Y, Hirono K, Takasaki A, Ozawa SW, Nakaoka H, Saito K, Miyao N, Okabe M, Ibuki K, Nishida N, Origasa H, Yu X, Bowles NE, Ichida F; for

LVNC Study Collaborators. A Wide and Specific Spectrum of Genetic Variants and Genotype-Phenotype Correlations Revealed by Next-Generation Sequencing in Patients with Left Ventricular Noncompaction. **J Am Heart Assoc.** 2017;6(9).

5. Wang C, Takasaki A, Watanabe Ozawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyao N, Saito K, Ibuki K, Hirono K, Yoshimura N, Yu X, Ichida F. Long-Term Prognosis of Patients With Left Ventricular Noncompaction - Comparison Between Infantile and Juvenile Types. **Circ J.** 2017;81(5):694-700.
6. Wang C, Yu X, Ichida F. Survival in Young Patients With Noncompaction May Not Only Depend on Cardiac But Also on Neuromuscular Comorbidity - Reply. **Circ J.** 2017;81(8):1239.
7. 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.** 2017;32(2):186-192.

[和文]

1. 廣野恵一、市田蒔子；『循環器疾患』、小児内科（小児臨床検査のポイント2017）、東京医学社
2. 廣野恵一、市田蒔子；『肥大型心筋症』、小児科診療増刊号（81巻増刊号）「特集：小児の治療指針」、**診断と治療社**
3. 廣野恵一、市田蒔子；『拡張型心筋症』、小児科診療増刊号（81巻増刊号）「特集：小児の治療指針」、**診断と治療社**
4. 廣野恵一、市田蒔子；『肥大型心筋症』、小児循環器学、**診断と治療社**
5. 廣野恵一、市田蒔子；『心筋緻密化障害』、小児循環器学、**診断と治療社**
6. 廣野恵一、市田蒔子；「適切な学校心臓検診－見逃してはいけないポイントと管理」、週刊日本医事新報、日本医事新法社
7. 市田蒔子；心疾患をもつ乳幼児の日常生活の管理と指導『今日の治療指針-2017年版』 山口徹、北原光男編、**医学書院**、東京 2017;1360-61

2. 学会発表

[国際学会]

1. Keiichi Hirono, Yukiko Hata, Sayaka Ozawa, Ce Wang, Takako Toda, Nobuo Momoi, Ryo Inuzuka, Nagamine Hiroki, Heima Sakaguchi, Kenichi Kurosaki, Mako Okabe, Naruaki Miyao, Hedeyuki Nakaoka, Keijirou Ibuki, Kazuyoshi Saito, Naoki Nishida, Fukiko Ichida. Phenotype-Genotype correlations in the fetal patients with left ventricular noncompaction. The 13th Japan-China- Korea Pediatric Heart Forum with Asian Pacific Symposium、2017年7月9日、浜松
2. Fukiko Ichida: Invited Lecture The Zebras in Pediatric Cardiology. A National Registry of Rare Cardiac Disease in Children. The 51th Annual Meeting of AEPC, Mar 30, 2017 Lyon
3. Fukiko Ichida: Invited Lecture Clinical and molecular mechanism of left ventricular noncompaction Scientific sessions of AHA Nov. 14, 2017 Anaheim

[国内学会]

1. 廣野恵一、会長特別企画 2 「循環器領域難治性稀少疾患の克服にむけて」 Left Ventricular Non-compaction 第81回日本循環器学会学術集会、2017年3月17日、金沢
2. 廣野恵一、市田蒔子。「ガイドライン解説3」2014-2015年度活動 学校心臓検診のガイドライン、4. 心筋症・心筋炎の管理 第81回日本循環器学会学術集会、2017年3月18日、金沢
3. 廣野恵一。「心臓病の最新治療」：こどもの心臓病-早期発見と最新治療について 富山大学附属病院循環器センター市民公開講座 2017年6月3日、富山
4. 齋藤和由、廣野恵一、岡部真子、宮尾成明、小澤綾佳、市田蒔子。V407I-BMP10 変異は心筋の分化および増殖を障害し、左室心筋緻密化障害の原因となるかもしれない。2017年度日本小児循環器学会、2017年7月8日、浜松
5. 宮尾成明、岡部真子、仲岡英幸、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、市田蒔子。小児慢性特定疾病レポジトリに基づくアンケート結果からみた左室心筋緻密化障害の臨床像 2017年度日本小児循環器学会、2017年7月8日、浜松

6. 廣野恵一, 第 14 回教育セミナー: Basic course, B こ
こまで知っておきたい心筋症:「1.解剖から分子医学
まで」2017 年度日本小児循環器学会、2017 年 7
月 9 日、浜松
7. 小澤綾佳、岡部真子、宮尾成明、齋藤和由、廣野
恵一、市田蒔子、青木正哉、芳村直樹. 右室低形成
と心室中部閉塞性肥大型心筋症を合併した小児の
一例 第 26 回日本小児心筋疾患学会、2017 年 10 月
14 日、倉敷
8. 廣野恵一、酒井武彦、小澤綾佳、畑由紀子、西田
直徳、岡部真子、宮尾成明、齋藤和由、芳村直樹、
西田尚樹、市田蒔子. MYH7 遺伝子変異と CD36 遺
伝子変異が見いだされた心筋緻密化障害の一例
2017 年度第 26 回日本小児心筋疾患学会、2017 年
10 月 14 日、倉敷
9. 廣野恵一、酒井武彦、小澤綾佳、畑由紀子、西田
直徳、岡部真子、宮尾成明、齋藤和由、芳村直樹、
西田尚樹、市田蒔子. A novel MYH7 and CD36 gene
variants in a fetus with left ventricular noncompaction;
crosstalk between beta myosin heavy chain and fatty
acid translocase deteriorates heart failure after surgical
intervention. 日本人類遺伝学会第 62 回大会、2017
年 11 月 16 日、神戸
10. 廣野恵一、宮尾成明、岡部真子、齋藤和由、小澤
綾佳、市田蒔子、畑由紀子、西田尚樹. 会長要望演
題「小児心筋疾患と不整脈」第 22 回日本小児心電
学会学術集会、2017 年 11 月 24 日、徳島
11. 市田蒔子. 特別講演 心筋緻密化障害の臨床～症
例報告から遺伝子解析まで 20 年間の研究から見え
たもの～ 第 319 回日本小児科学会北陸地方会、
2017 年 3 月 12 日、富山
12. 市田蒔子. 分野別シンポジウム 国際的な小児循
環器研究を学ぶ午後「心筋緻密化障害の分子遺伝医
学」第 120 回日本小児科学会、2017 年 4 月 14 日、
東京
13. 市田蒔子. 高尾賞受賞記念講演「心筋緻密化障害
症例報告から遺伝子解析まで 20 年間の研究から見
えたもの」第 53 回日本小児循環器学会 2017 年 7
月 8 日、浜松

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. 患者の臨床症状

	計 (n=105)		生存 (n=99)		死亡/移植/OHCA (n=6)		p value
	平均値、有	%	平均値、有	%	平均値、有	%	
性別 (男)	67	63.8	62	62.6	5	83.3	0.4141
初診時年齢 (平均)	7.63±5.04		8.13±5.12		3.48±5.57		0.0342
診断契機							
学校心検	45	43.3	44	44.4	1	16.7	0.3025
症状受診	25	24.0	26	26.3	3	50.0	0.3025
家族検診	6	5.8	5	5.1	1	16.7	0.3025
その他	29	27.9	24	24.2	1	16.7	0.3025
心合併症	6	5.7	6	6.1	0	0.0	1.0000
心外合併症	13	12.4	10	10.1	3	50.0	0.0243
家族歴				15.3		33.3	
心筋症	17	16.5	15	7.4	2	20.0	0.2532
突然死	8	8.1	7	7.1	1	25.0	0.3468
心血管病	7	8.0	6	14.3	1	40.0	0.2865
遺伝学的検査	15	15.8	13	28.6	2	100.0	0.1725
遺伝子変異	8	36.4	6	31.6	2	100.0	0.0427
治療	37	35.9	31	2.0	6	16.7	0.0015
ARB	3	2.9	2	13.3	1	83.3	0.1648
β遮断薬	18	17.5	13	20.4	5	66.7	0.0005
ACE阻害剤	24	23.3	20	13.3	4	50.0	0.0245
利尿剤	16	15.5	13	20.4	3	83.3	0.0453
他の薬剤	25	24.3	20	4.1	5	50.0	0.0029
非薬物	7	6.8	4	5.8	3	50.0	0.0035
治療開始後症状	6	10.5	3	0.0	3	16.7	0.0114
心移植	1	1.0	0	0.0	1	66.7	0.0571
死亡/脳死	4	3.8	0	0.0	4	83.3	<0.0001
OHCA	5	4.8	0		5		<0.0001
Holter年齢 (全)	11.50±6.30		10.96±5.69	37.9	15.66±11.23	0.0	0.2225
VPC	22	68.75	19	65.5	3	100.0	0.5343
VT	1	3.2	0	0.0	1	33.3	0.0968
他の不整脈	13	43.3	11		2		0.5645
XP年齢_初診	7.94±4.81		8.06±4.72		5.75±6.75		0.3521
CTR	48.31±7.99		47.8167±7.5113	6.8	57.25±12.20	25.0	0.0205
左房拡大	5	6.5	4	3.4	1	25.0	0.2877
右室拡大	3	3.9	2	1.7	1	25.0	0.1814

肺鬱血	2	2.6	1		1		0.0101
UCG 年齢_初診	8.15±4.69		8.46±4.85		4.33±7.50		0.1568
FS	35.61±6.47		36.39±5.46		20.00±6.08		<0.0001
EF(S)	71.46±10.46		72.56±9.08		48.03±12.17		<0.0001
BNP 初回年齢	10.08±7.60		10.57±7.43		7.75±9.17		0.5119
BNP 初回値	69.7±128.4		70.3±137.9		67.1±96.6		0.9659
BNP 最高年齢	13.4±10.1		13.8±9.5		11.7±13.8		0.7225
BNP 最高値	209.9±373.9		188.0±396.4		286.6±318.2		0.6560
NT-pro-BNP 初回年齢	8.23±8.49		6.50±6.02		29		0.0042
NT-pro-BNP 初回値	1354.8±2495.8		1138.4±2476.1		3952		0.2983
NT-pro-BNP 最高年齢	7.1±9.5		4.0±3.9		29		0.0010
NT-pro-BNP 最高値	2901.3±4233.5		2751.2±4549.7		3952		0.8132
XP 年齢_最終	11.33±5.45		11.31±5.70		11.66±4.04		0.9175
CTR	47.09±4.61		46.97±4.88	7.4	47.33±1.15	66.7	0.9018
左房拡大	4	11.4	2	0.0	2	0.0	0.0394
右室拡大	0	0	0	0.0	0	50.0	
肺鬱血	1	2.8	0		1		0.0938
UCG 年齢_最終	12.77±4.95		12.92±5.37		16.00±9.27		0.2800
FS	35.97±5.69		36.24±5.50		25.76±2.48		0.0092
EF(S)	73.03±7.66		73.38±7.40		58.80±4.38		0.0071
fQRS (全)	40	44.4	37	43.5	3	60.0	0.6251
J波 (全)	16	17.7	16	18.8	0	0.0	0.5811
RBBB (全)	13	14.4	13	15.3	0	0.0	1.0000
QRS>120 (全)	15	16.6	14	16.5	1	20.0	1.0000

表 2. 年齢ごとの心電図所見

	全 (n=146)		小学 1 年生 (n=36)		中学 1 年生 (n=61)		高校 1 年生 (n=49)		p value
	平均値、有	%	平均値、有	%	平均値、有	%	平均値、有	%	
HR (bpm)	68.73±13.18		79.61±11.42		65.68±11.69		64.55±11.85		<0.0001
PR (msec)	141.75±20.09		135.25±21.42		142.21±19.26		146.06±19.20		0.0484
QRS (msec)	95.89±17.38		89.38±13.32		95.72±18.85		100.89±16.78		0.0097
QT (sec)	387.31±33.99		370.00±37.79		392.29±32.24		393.83±29.17		0.0016
QTc (bazzet)	410.58±34.87		423.57±38.55		407.37±35.64		405.02±28.82		0.033
QTc (fridericia)	402.27±29.50		404.69±36.02		401.94±30.08		400.90±23.35		0.8391
SV1 (mV)	1.37±0.77		1.34±0.62		1.43±0.81		1.31±0.83		0.7333
RV5 (mV)	1.98±0.94		1.84±0.89		2.12±0.99		1.91±0.91		0.2964
SV1+RV5 (mV)	3.35±1.22		3.19±1.08		3.55±1.30		3.23±1.21		0.2465
右軸偏位	8	5.4	3	8.3	3	4.9	2	4.0	0.6743
左軸偏位	10	6.8	4	11.1	4	6.5	2	4.0	0.4446
fQRS(narrow)	42	28.7	16	44.4	14	22.9	12	24.4	0.0561
fQRS(wide)	7	4.7	1	2.7	2	3.2	4	8.1	0.3973
J 波	23	15.7	4	11.1	9	14.7	10	20.4	0.4891
異常 Q 波	1	0.6	0	0	1	1.6	0	0	0.4958
ST 異常	2	1.3	1	2.7	0	0	1	2.0	0.4633
陰性 T 波	6	4.1	2	5.5	1	1.6	3	6.1	0.4406
RBBB	16	10.9	3	8.3	6	9.8	7	14.2	0.6412
LBBB	4	2.7	1	2.7	1	1.6	2	4.0	0.7377
WPW 症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
QRS>120	20	13.6	6	16.6	8	13.1	6	12.2	0.8297
PAC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PVC	4	2.7	0	0	2	3.2	2	4.0	0.4937
AVB	1	0.6	0	0	0	0	1	2.0	0.3961

図 1. 患者の年齢分布

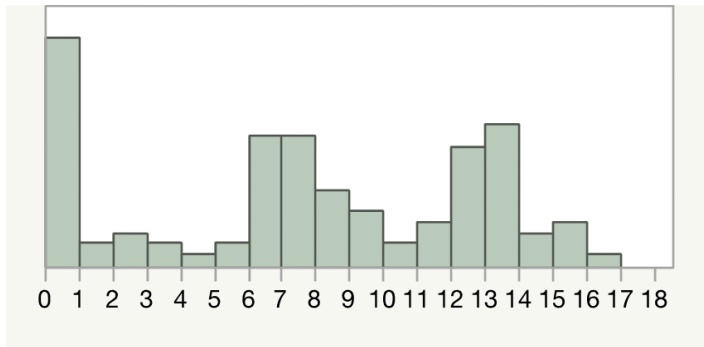
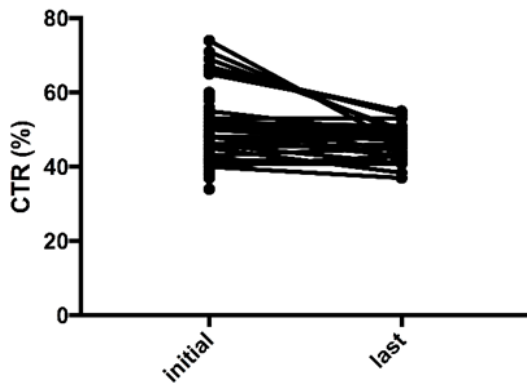
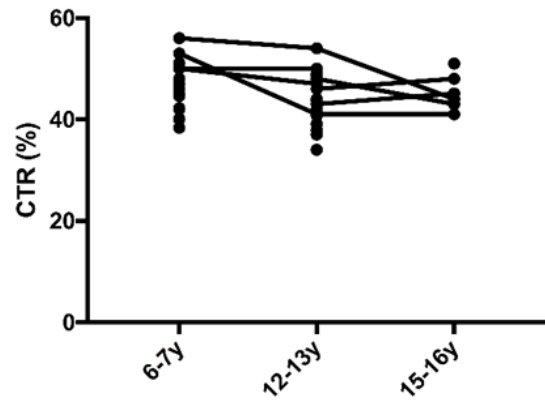


図 2. X 線上の心胸郭比および心臓超音波の FS の推移

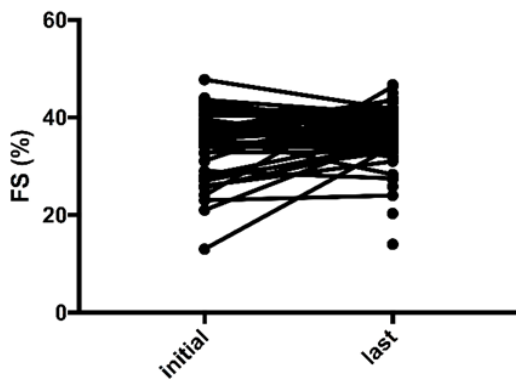
(A) 初診時と最終診断時の X 線上の心胸郭比の推移



(B) 小学 1 年生、中学 1 年生、高校 1 年生の X 線上の心胸郭比の推移



(C) 初診時と最終診断時の心臓超音波の FS の推移



(D) 小学 1 年生、中学 1 年生、高校 1 年生の心臓超音波の FS の推移

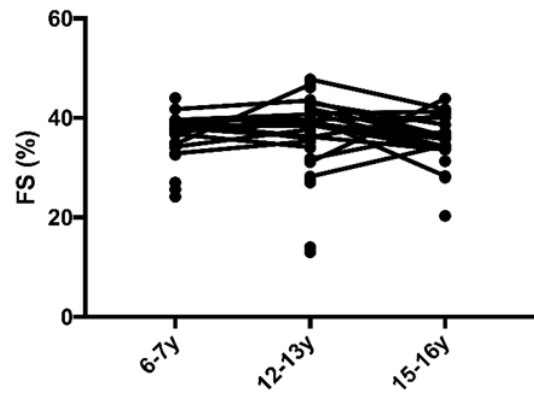
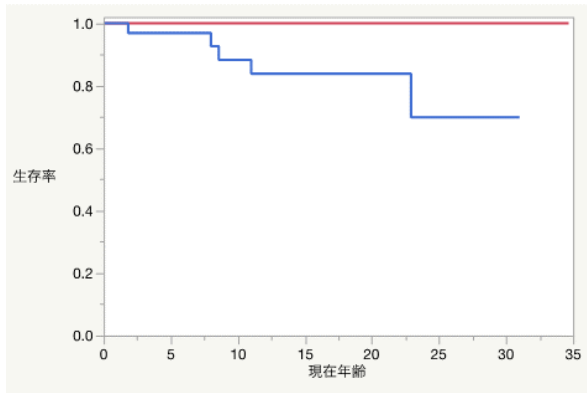


図 3. 心筋緻密化障害患者における時間生存解析

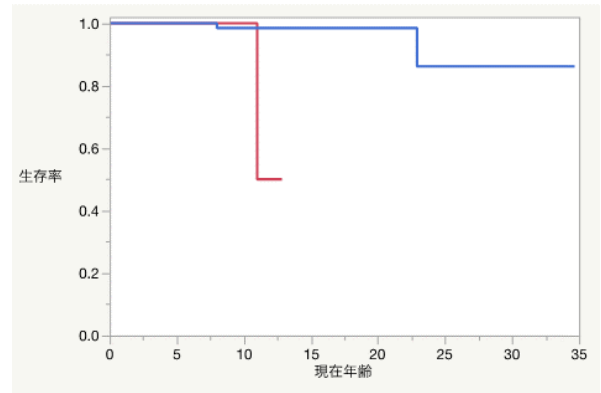
(A) 治療の有無から見た予後

(上段：無治療群、下段：治療群, $p=0.0013$)



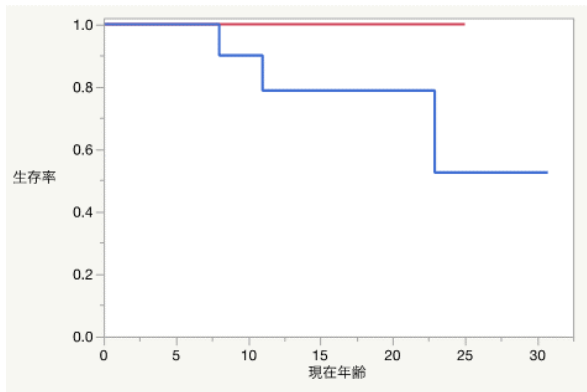
(B) 初診時の肺鬱血の有無から見た予後

(上段：肺鬱血が無い群、下段：肺鬱血群, $p=0.0007$)



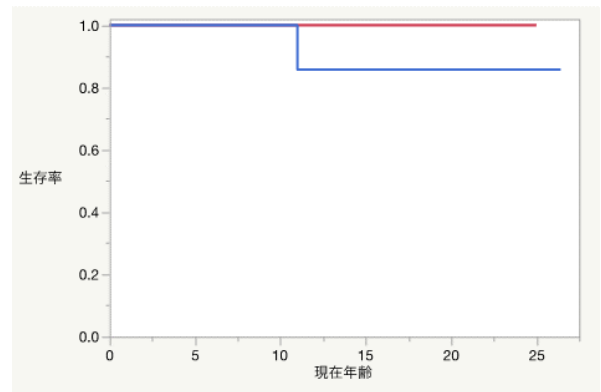
(C) 初診時の心臓超音波の FS から見た予後

(上段：FS>30%、下段：FS<30%, $p=0.0015$)



(D) 最終受診時の心臓超音波の FS から見た予後

(上段：FS>30%、下段：FS<30%, $p=0.0070$)



小児の拘束型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

研究要旨

【目的】拘束型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、拘束型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、拘束型心筋症の実態を調査する。【結果】376 名の心筋症患者の中で拘束型心筋症（RCM）25 例（7%）であった。男女比は 56 : 44 で男に多く、多くは学校心臓検診をはじめ種々の症状で発見されていた。家族歴のないものが 92% と多かったが、拘束型心筋症の家族歴のあるものが 2 例（8%）に認められた。遺伝子診断が 25 例中 6 例に行われており、2 例（67%）に拘束型心筋症に関連する遺伝子異常が発見されていた。治療は全例（100%）に行われていた。22 例（44%）が生存していたが、3 例（11%）が死亡し、7 例（28%）が心臓移植、3 例（12%）が院外心停止を起こしていた。【結論】拘束型心筋症は小児で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、拘束型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ると思われた。

A. 研究目的

拘束型心筋症(RCM)は、心筋の肥大や拡張を伴わず、心筋収縮力は正常であるにもかかわらず、左心室が硬く拡張不全を伴う心筋疾患である。小児では極めて稀な病態とされているが、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、拘束型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、拘束型心筋症の実態を調査する。

（倫理面への配慮）

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

376 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）135 例（36%）、拡張型心筋症（DCM）91 例（24%）、左室心筋緻密化障害（LVNC）106 例（28%）、拘束型心筋症 25 例（7%）、不整脈原性右室心筋症（ARVC）14 例（4%）、その他 5 例（1%）であった。拘束型心筋症は極めて稀な心筋疾患であることがわかった。拘束型心筋症について臨床学的検討を行った。

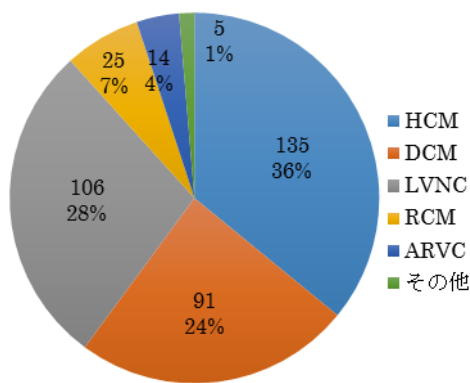


図1 各心筋症の割合

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

2. 性差

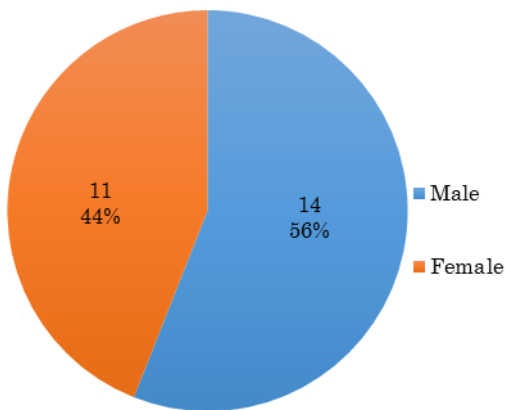


図2 性差

性差は図2に示す如くで、男女比は14:11(56%:46%)で男に多かった。心筋症全体では性差が判明している376例中、男218例(58%)、女158例(42%)で全体の性差と変わりなかった。

3. 発見の動機

学校心臓検診で発見されるものが10例(40%)と最も多かったが、心拡大4例、多呼吸、体重増加不良が各2例。僧帽弁閉鎖不全、動悸、家族歴、失神が各1例と種々の原因で発見されていた(図3)。

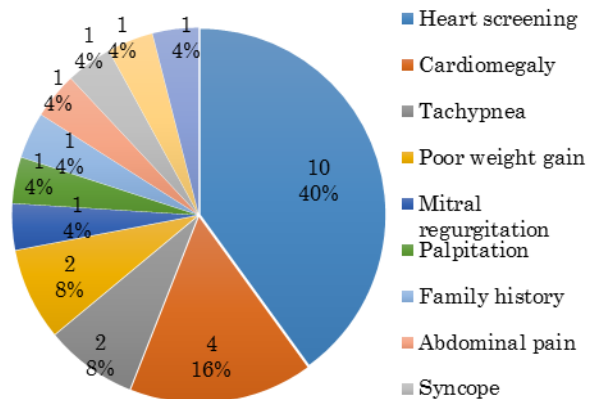


図3 発見の動機

Heart screening：学校心臓検診、Cardiomegaly：心拡大、tachypnea：多呼吸、Poor weight gain：体重増加不良、Mitral regurgitation：僧帽弁閉鎖不全、Palpitation：動悸、Family history：家族歴、abdominal pain：腹痛、Syncope：失神

4. 家族歴

家族歴のないものが92%と圧倒的であったが、拘束型心筋症の家族歴のあるものが2例(8%)あり、一部で家族性の症例があることがわかった。

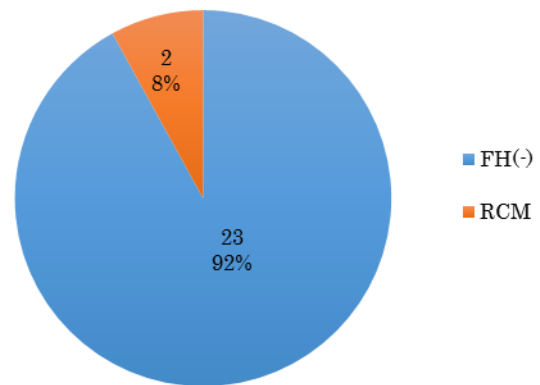


図4 家族歴

FH(-)：家族歴なし、RCM：拘束型心筋症の家族歴あり

5. 遺伝子診断

遺伝子診断が25例中6例に行われており、4例(67%)に拘束型心筋症に関連する遺伝子異常が発見されている。(図5)

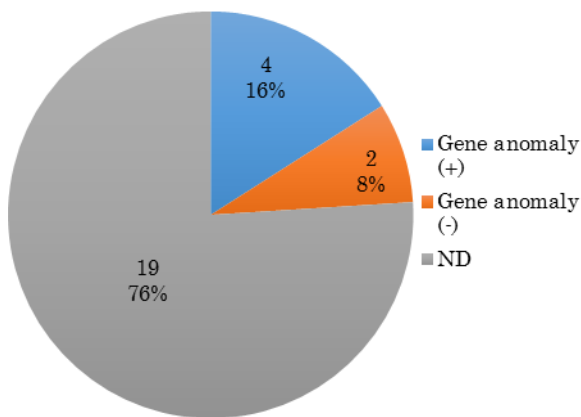


図5 遺伝子異常の頻度

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

25例全例(100%)に治療が行われていた。(図6)

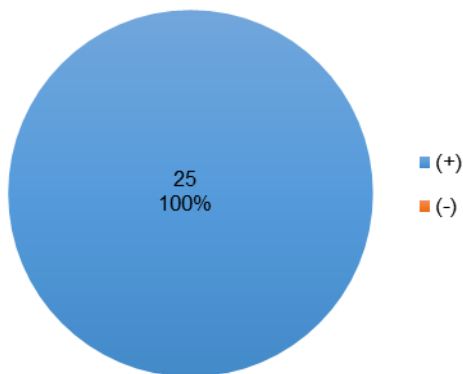


図6 治療

(+): 治療あり、(-): 治療なし

薬物治療に関しては利尿剤、その他多くの薬剤が使用されていた。(図7)

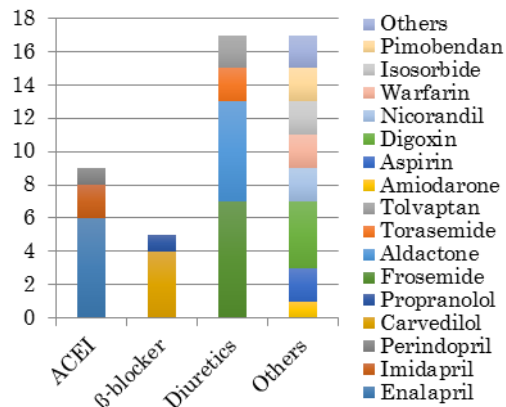


図7 薬物療法

非薬物療法は11例に行われており、心臓移植が7例、左室補助循環が3例、CRT-Dが1例であった。(図8)

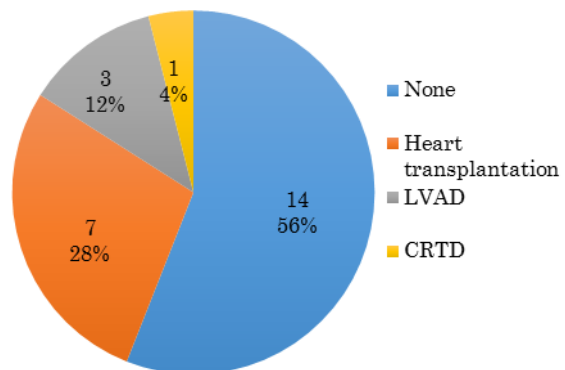


図8 非薬物療法

None: 非薬物治療なし、Heart transplantation: 心臓移植、LVSD: 左室補助循環、CRTD: 両心室ペーシング機能付植え込み型除細動器

7. 予後

11例(44%)が生存していたが、3例(12%)が死亡、7例(28%)が心臓移植、3例(12%)が院外心停止を起こしていた。(図9) 拘束型心筋症の予後は非常に悪いと言える。

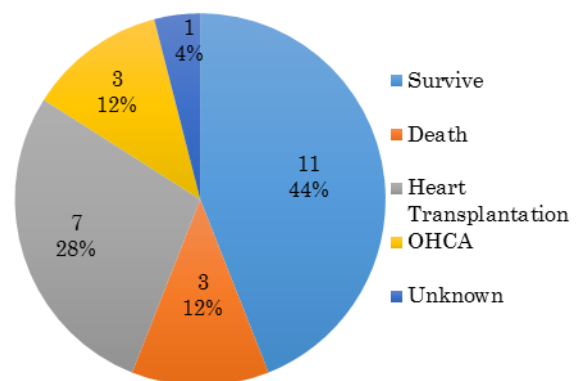


図9 予後

Survive: 生存、Death: 死亡、Heart transplantation: 心臓移植、OHCA: 院外心停止、Unknown: 不明

D. 考察

拘束型心筋症の発症頻度は不明であるが、極めて稀な心筋症であり、小児では心筋疾患全体の2.5~5%とされている。平均診断年齢は6歳であり、乳児期以後は男に多いという報告もある

が、女が 54% とほぼ同等であるという報告もある。約 30% の家族歴を持っているとされる。家族性拘束型心筋症の原因として心筋蛋白の異常が報告されている。サルコメアの異常としては、*TNNI3* (Troponin I), *TNNT2* (Troponin T), *ACTC1* (alpha cardiac actin), *MYBPC1* (Myosin binding protein C), *MYH7* (Myosin heavy chain beta), *MYL2* (Myosin light chain) などが、サルコメア以外の異常としては *DES* (Desmin), *RPS6KA3* (ribosomal protein S6 kinase A3 : RSK2, Coffin-Lowry 症候群), *LMNA* (Lamin A/C, Emery-Dreifuss 症候群), *TTR* (Transthyretin, amyloidosis) などの遺伝子異常が報告されている。小児では特発性拘束型心筋症が最も多いと言われるが、心内膜線維症も原因として知られており、成人では心アミロイドーシスが最も多い原因として知られている。

特発性拘束型心筋症の診断の手引きを表にあげる。

表 特発性拘束型心筋症の診断の手引き

主要項目

1. 基本病態

基本病態は左室拡張障害であり、

- 1) 硬い左室(stiff left ventricle)の存在
- 2) 左室拡大や肥大の欠如
- 3) 正常または正常に近い左室収縮機能
- 4) 原因(基礎心疾患)不明

の 4 項目が**診断の必要十分条件**である。

2. 診断の参考事項

1) 疫学

拡張型心筋症や肥大型心筋症に比較して稀な疾患である。

2) 家族歴

家族内に拘束型心筋症や肥大型心筋症を認めることがある。

3) 自覚症状

呼吸困難、浮腫、動悸、塞栓症

4) 他覚所見

著明な第 IV 音(洞調律症例)

5) 心電図

特異的な心電図所見はない。しかし、しばしば P 波異常、上室性期外収縮、心房細動、軽度の左室肥大、非特異的 ST-T 変化を認める。

6) 胸部 X 線

軽症例では心陰影が正常。進行すれば左房拡大、さらに病期が進めば左室を除く左房、右房および右室拡大および肺うっ血を認める。

7) 心エコー図

左室拡大および壁肥厚なく、(左室壁運動が正常または正常に近いにもかかわらず左室流入速波形に拘束型を認める。すなわち、パルストブラ法で拡張早期波(E 波)増高、E 波と心房収縮波(A 波)のピーク流速比増大(E/A>2)、E 波減速時間(DT)短縮 (< 150 msec)、等容弛緩時間(IRT)短縮 (< 70 msec)などが参考になる。通常、左房または両心房総大や右室拡大があり、重症例では三尖弁逆流を認める。また、左室流入速波形に呼吸性変動のないことが収縮性心炎との鑑別に有用である。

8) 心臓カテーテル検査

左室拡張障害の指標として、左室の a 波増高、左室結張末期圧上昇、左室最大陰性 dP/dt 低下、左室圧下降時定数(τ)延長などが参考になる。また、左室圧曲線に square root sign を認めることがある。

9) 心筋シンチグラム

心筋血流シンチグラフィで灌流欠損をみることがある。心プールシンチグラフィでは最大充填速度(peak filling rate)の低下や最大充填速度到達時間(time to peak filling)の延長などが拡張障害の指標になる。

10) 心筋組織所見

しばしば、心筋間質の線維化、心筋細胞肥大、心筋線維錯綜配列、心内膜肥厚を認める。

11) 鑑別診断

収縮性心膜炎、心アミロイドーシスや心内膜心筋線維症との鑑別が必要である。また、明らかな肥大を伴わない肥大型心筋症および老人心との鑑別が困難なことがある。

3. 診断時の注意点

稀な疾患であるため見逃しやすい左室収縮機能が正常またはほぼ正常であるにもかかわらず心不全徴候を認める症例では本症を疑って診断を進めることが重要である。

本症は院外心停止を 13%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 15%と少なかったが、遺伝子診断を行った中では遺伝子異常を持つものは 66%と高率であり、遺伝子診断も診断の手がかりとして重要な因子のひとつと考えられた。

E. 結論

拘束型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、拘束型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ると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. [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**. 2017;70(3):232-237.
2. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, [Sumitomo N](#), Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, Horie M, Makita N: Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Non-compaction, **Heart Rhythm**. 2017;14(5):717-724.
3. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W,

Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, [Sumitomo N](#), Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015)- Digest Version. **Circ J**. 2017;81(4): 581-612.

4. Hata H, [Sumitomo N](#), Nakai T, Amano A: Retrosternal Implantation of the Cardioverter-Defibrillator Lead in an Infant. **Ann Thorac Surg**. 2017;103(5):e449-e451.
5. Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, [Sumitomo N](#), Gorenflo M, Jung Bae E, Juanico A, Gil-Jaurena JM, Wu MH, Farha T, Dodge-Khatami A, Tsang R, Notario G, Wegzyn C.: CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. **Cardiol Young**. 2017; 27(8): 1504-1521.
6. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsuhashi T, [Sumitomo N](#), Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W: Different responses to exercise between Andersen–Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2017; 0:1-8.
7. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, [Sumitomo N](#), Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. **Circ J**. 2018;82(3):831-839.

[和文]

1. 連 翔太、[住友直方](#)、今村知彦、長田洋資、戸田 紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁：His 東近傍の副伝導路に対しク

ライオアブレーションを行なった3小児例.

Therapeutic Research 2017;38(10):101-105.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Naokata Sumitomo: Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?, 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2017, Barcelona, 2017.7.20
2. Naokata Sumitomo: Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
3. Naokata Sumitomo: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in infant and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Disease), 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
4. Naokata Sumitomo: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
5. Hitoshi Horigome, Masami Nagashima, Masao Yoshinaga, Naokata Sumitomo, Nobuo Tauchi, Naomi Izumida, Mari Iwamoto, Hiroya Ushinohama, Yoshiaki Kato, Katsumi Abe: Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. *Heart Rhythm* 2017, Chicago, USA, 2017.5.11
6. Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, Naomi Izumida, Masami Nagashima, Nobuo Tauchi, Naokata Sumitomo, Hiroya Ushinohama, Hitoshi Horigome, Katsumi Abe: Marked Early Repolarization with Age in Boys, *Heart Rhythm* 2017, Chicago, USA, 2017.5.12
7. Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, Hitoshi Horigome, Naokata Sumitomo, Hiroya Ushinohama, Naomi Izumida, Nobuo Tauchi, Tashuya Yoneyama, Katsumi Abe, Masami Nagashima: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
8. Yoshiaki Kato, Naomi Izumida, Mari Iwamoto, Hitoshi Horigome, Hiroya Ushinohama, Naokata Sumitomo, Nobuo Tauchi, Katsumi Abe, Masao Yoshinaga, Masami Nagashima: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
9. Naokata Sumitomo, Wataru Shimizu, Kazutaka Aonuma, Masao Yoshinaga, Hitoshi Horigome, Tsugutoshi Suzuki, Takeshi Aiba, Yoshihide Nakamura, Yoshio Aragaki, Kenichi Kurosaki, Masaru Miura, Hiroya Ushinohama, Hideto Takahashi, Minoru Horie: What factors determine the prognosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia?, AHA Scientific Session 2017, 2017.11.12
10. Tomohiko Imamura, Naokata Sumitomo, Shota Muraji, Hitoshi Mori, Akiko Komori, Noriyuki Iwashita, Takayuki Oyanagi, Takuro Kojima, Shigeki Yoshida, Toshiki Kobayashi: Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18
11. Shota Muraji, Naokata Sumitomo, Rie Ichikawa, Junji Fukuhara, Mamoru Ayusawa: Familial Sick Sinus Syndrome - Electrophysiologic Study of 6 Families -, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.19

[国内学会]

1. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、EP Expert カンファレンス、福岡、2017.4.15
2. 住友直方: 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第18回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15
3. 住友直方: 学校心臓検診のガイドラインについて、

- 第 61 回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成 29 年度九州学校検診協議会(年次大会)、佐賀、2017.8.6
4. 住友直方：CPVT、第 32 回 犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19
 5. 住友直方：学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座 2 メディカルプロフェッショナルに伝えたい！心電図の基本的な読み方、64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
 6. 住友直方：成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第 65 回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29
 7. 住友直方：学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3
 8. 住友直方：シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題-、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
 9. 牛ノ濱大也、住友直方：シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
 10. 中村隆広、加藤雅崇、小森暁子、阿部百合子、神保詩乃、神山 浩、鮎沢 衛、高橋蓄里、中井俊子、住友直方：成人期の術後フォロー四徴症の問題点とトランジション、第 120 回日本小児科学会、東京、2017.4.14
 11. 加藤雅崇、飯田亜希子、渡邊拓史、小森暁子、阿部百合子、中村隆広、神保詩乃、神山 浩、鮎沢 衛、住友直方、深町大介、加藤真帆人：進行性心臓伝導障害（PCCD）に心房粗動、緻密化障害を合併し、急性冠症候群を発症した若年女性の一例、郡山セミナー、郡山、2017.4.22
 12. 小柳喬幸、今村知彦、中野茉莉恵、長田洋資、連翔太、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、尾澤慶輔、細田隆一、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 79 回埼玉循環器談話会、大宮、2017.5.20
 13. 森 仁、住友直方、加藤律史、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：両側大腿静脈閉塞を伴う Jatene 術後の心房粗動に
 - 対して両鎖骨下静脈からアブレーションを行った一例、カテーテルアブレーション関連大会 2017、札幌、2017.7.7
 14. 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 における Veno-Venous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置 遺残短絡を生じないためのデバイスサイズの検討、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
 15. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方：先天性心疾患周術期の不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
 16. 小島拓朗、戸田紘一、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：先天性心疾患術後急性期の循環動態評価における、心筋トロポニン I の有用性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
 17. 杉谷雄一郎、牛ノ濱大也、佐川浩一、石川司朗、住友直方：WPW 症候群における学校心臓健診の意義と問題点、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
 18. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：当院で経験した乳幼児期発症の拡張型心筋症の予後、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
 19. 春日美緒、佐藤里絵子、新井聡美、住友直方：新人看護師に対する OJT の有効性-内服薬の投与後の経胃管チューブの閉塞によるインシデントからの考察、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
 20. 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 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
 21. 鈴木 博、住友直方、星野健司、江原英治、高橋一浩、吉永正夫：小児 QT 短縮症候群の臨床像と遺伝学的特徴、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
 22. 小柳喬幸、連 翔太、戸田紘一、小林俊樹、住友直方：当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2

- 例、第 169 回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2017.9.17
23. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：学校心臓検診で発見された心房粗動の 1 例、第 80 回埼玉小児循環器談話会、大宮、2017.10.21
 24. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：永続性接合部回帰性頻拍時の左室内血流とエネルギーロス、第 37 回日本小児循環動態研究会、秋田、2017.10.28
 25. 長田洋資、住友直方、今村知彦、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：失神で発見された徐脈頻脈症候群の 1 女児例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
 26. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁：Rhythmia®を用いた前中隔副伝導路の房室回帰性頻拍の一例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
 27. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、加藤昭生、上田秀明：極型 Fallot 四徴症心内修復術後に合併した ATP 感受性心房頻拍の 1 例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
 28. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、吉永正夫、長嶋正實：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
 29. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 16 回平岡不整脈研究会、熱海、2017.12.10
 30. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行った、房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 51 回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2017.12.16
 31. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、第 30 回心臓性急死研究会、東京、2017.12.16
 32. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、毛呂山日高成育医療カンファレンス、埼玉、2017.12.18
 33. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：単心室症に対する Glenn 術後の心房頻拍に対して entrainment ペーシングによる詳細なマッピングを行なった幼児例、第 30 回臨床不整脈研究会、東京、2018.1.13
 34. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、長田洋資、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方、鈴木孝明、枘岡 歩、保土田健太郎、Hybrid stage 1 手技中の重大な問題－合併症回避に向けての検討－Severe troubles during Hybrid stage 1 -Discussion to avoid complications-、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
 35. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、長田洋資、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方：開心術後に生じた閉塞上大静脈に対するカテーテルインターベンション－難治性乳糜胸水は改善したか？－Catheter intervention for obstructed SVC after open heart surgery-Refractory chylothorax was improved-、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
 36. 連 翔太、住友直方、今村知彦、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、柴田映道、岩下憲行、

安原 潤： Glenn 術後単心室に合併した ATP 感受性心房頻拍に対して高周波カテーテルアブレーションを行なった 1 例 Successful radiofrequency catheter ablation of ATP sensitive atrial tachycardia inpatient with single ventricle post bilateral bidirectional Glenn procedure、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18

東京循環器小児科治療 Agora、東京、2018.2.10

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

37. 今村知彦、住友直方、連 翔太、森 仁、小森暁子、岩下憲行、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓郎、葭葉茂樹、小林俊樹：小児 AVNRT に対する cryoablation 後の再発リスク因子の検討 Risk factor of recurrence after cryoablation for pediatric AVNRT、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18

38. 長田洋資、葭葉茂樹、小島拓朗、小林俊樹、今村知彦、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、住友直方、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：ECMO 管理下に施行した心臓カテーテル検査および治療 Cardiac catheterization and catheter intervention in pediatric patients supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19

39. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、連 翔太、中野茉莉恵、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：Norwood 型手術後の左肺動脈狭窄に対する早期ステント留置の中期予後 Early stent placement for post-operative severe left pulmonary artery stenosis in Norwood type operation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19

40. 今村知彦、住友直方、連翔太、森仁、小森暁子、岩下憲行、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓郎、葭葉茂樹、小林俊樹：小児に対する着用型自動除細動器（WCD）の適応と問題点、第 10 回デバイス関連冬季大会、横浜、2018.2.12

41. 中野茉莉恵、今村知彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：肥大型心筋症の合併が疑われ心室細動から救命された大動脈弁狭窄症の一例、第 25 回

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

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】376名の心筋症患者の中で不整脈原性右室心筋症（ARVC）14例（4%）であった。男女比は7:7で性差はなく、65%が学校心臓検診で発見されていた。家族歴のないものが64%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3例（22%）に認められた。遺伝子診断が14例中9例に行われており、8例（89%）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。14例の内何らかの治療が行われていたものが10例（72%）で3例には治療は行われていなかった。11例（79%）が生存していたが、2例（14%）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。

（倫理面への配慮）

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

376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）135例（36%）、拡張型心筋症（DCM）91例（24%）、左室心筋緻密化障害（LVNC）106例（28%）、拘束型心筋症25例（7%）、不整脈原性右室心筋症（ARVC）14例（4%）、その他5例（1%）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。不整脈原性右室心筋症14例について臨床学的検討を行った。

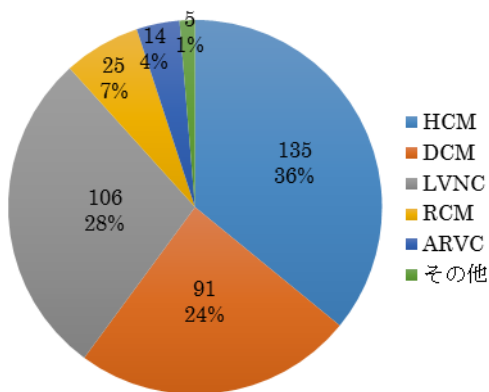


図1 各心筋症の割合

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

2. 性差

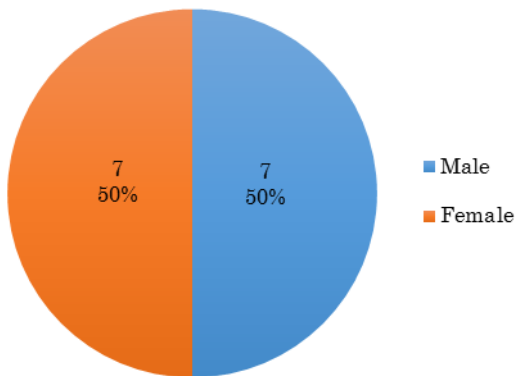


図2 性差

性差は図2に示す如くで、男女比は7:7で性差はなかった。心筋症全体では性差が判明している376例中、男218例(58%)、女158例(42%)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。

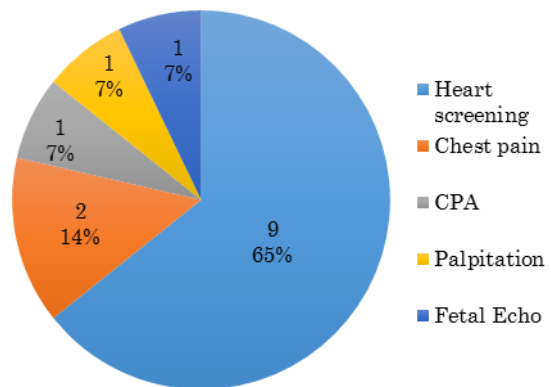


図3 発見の動機

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

4. 家族歴

家族歴のないものが64%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3例(22%)あり、一部で家族性の症例があることがわかった。

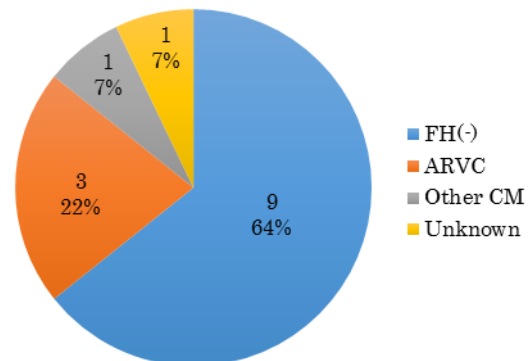


図4 家族歴

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、Unknown：不明

5. 遺伝子診断

遺伝子診断が14例中9例に行われており、8例(89%)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)

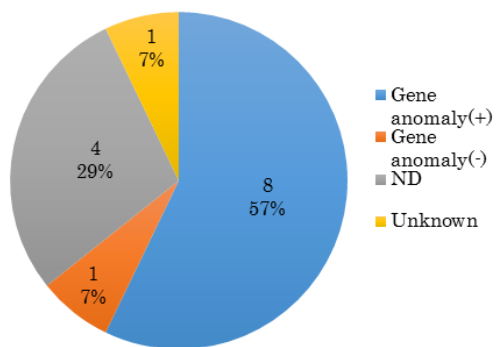


図5 遺伝子異常の頻度

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、Unknown: 不明

6. 治療

11例の内何らかの治療が行われていたものが10例(72%)で3例には治療は行われていなかった。

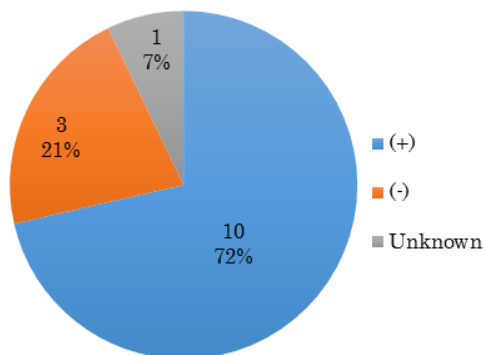


図6 治療

(+): 治療あり、(-): 治療なし、Unknown: 不明
薬物治療に関してはβ遮断薬が多い傾向があった

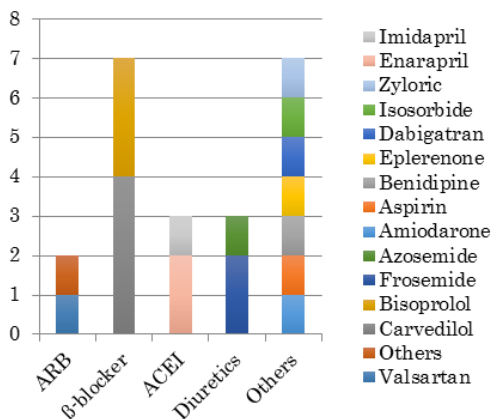


図7 薬物療法

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)

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)

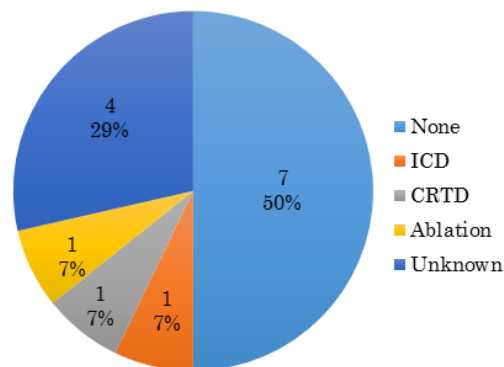


図8 非薬物療法

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、Unknown: 不明

7. 予後

11例(79%)が生存していたが、2例(14%)が院外心停止を起こしていた。(図9) 不整脈原性右室心筋症の予後は非常に悪いと言える。

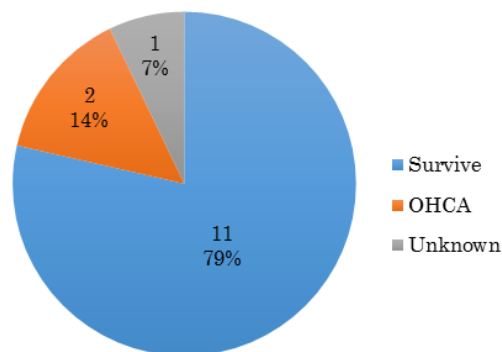


図9 予後

Survive: 生存、OHCA: 院外心停止、Unknown: 不明

D. 考察

ARVCの発症頻度は3,000-5,000人に1人とされているが、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*、*RYR2*、*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プラコグロビン、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、*TGFβ3*、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. [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**. 2017;70(3):232-237.
2. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, [Sumitomo N](#), Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, Horie M, Makita N: Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Non-compaction, **Heart Rhythm**. 2017;14(5):717-724.
3. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, [Sumitomo N](#), Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring

- (JCS 2015)- Digest Version. **Circ J.** 2017;81(4): 581-612.
4. Hata H, Sumitomo N, Nakai T, Amano A: Retrosternal Implantation of the Cardioverter-Defibrillator Lead in an Infant. **Ann Thorac Surg.** 2017;103(5):e449-e451.
5. Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, Sumitomo N, Gorenflo M, Jung Bae E, Juanico A, Gil-Jaurena JM, Wu MH, Farha T, Dodge-Khatami A, Tsang R, Notario G, Wegzyn C.: CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. **Cardiol Young.** 2017; 27(8): 1504-1521.
6. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsuhashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W: Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace.** 2017; 0:1-8.
7. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. **Circ J.** 2018;82(3):831-839.

[和文]

1. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、戸田 紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁：His 東近傍の副伝導路に対しク ライオアブレーションを行なった3小児例。 **Therapeutic Research** 2017;38(10):101-105.
2. 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(1):99-105.
3. 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):1-3.
4. 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

5. u：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

2. 学会発表

[国際学会]

1. Naokata Sumitomo: Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?, 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2017, Barcelona, 2017.7.20
2. Naokata Sumitomo: Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
3. Naokata Sumitomo: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in infant and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Disease), 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
4. Naokata Sumitomo: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
5. Hitoshi Horigome, Masami Nagashima, Masao Yoshinaga, Naokata Sumitomo, Nobuo Tauchi, Naomi Izumida, Mari Iwamoto, Hiroya Ushinohama, Yoshiaki Kato, Katsumi Abe: Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017.5.11
6. Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, Naomi Izumida, Masami Nagashima, Nobuo Tauchi, Naokata Sumitomo,

- Hiroya Ushinohama, Hitoshi Horigome, Katsumi Abe: Marked Early Repolarization with Age in Boys, Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017.5.12
7. Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, Hitoshi Horigome, Naokata Sumitomo, Hiroya Ushinohama, Naomi Izumida, Nobuo Tauchi, Tashuya Yoneyama, Katsumi Abe, Masami Nagashima: Characteristecs and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescests, 64th Japanese Hearrt Rhythm Sociy & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
8. Yoshiaki Kato, Naomi Izumida, Mari Iwamoto, Hitoshi Horigome, Hiroya Ushinohama, Naokata Sumitomo, Nobuo Tauchi, Katsumi Abe, Masao Yoshinaga, Masami Nagashima: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children, 64th Japanese Hearrt Rhythm Sociy & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
9. Naokata Sumitomo, Wataru Shimizu, Kazutaka Aonuma, Masao Yoshinaga, Hitoshi Horigome, Tsugutoshi Suzuki, Takeshi Aiba, Yoshihide Nakamura, Yoshio Aragaki, Kenichi Kurosaki, Masaru Miura, Hiroya Ushinohama, Hideto Takahashi, Minoru Horie: What factors determine the prognosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia?, AHA Scientific Session 2017, 2017.11.12
10. Tomohiko Imamura, Naokata Sumitomo, Shota Muraji, Hitoshi Mori, Akiko Komori, Noriyuki Iwashita, Takayuki Oyanagi, Takuro Kojima, Shigeki Yoshiba, Toshiki Kobayashi : Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18
11. Shota Muraji, Naokata Sumitomo, Rie Ichikawa, Junji Fukuhara, Mamoru Ayusawa : Familial Sick Sinus Syndrome - Electrophysiologic Study of 6 Families -, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.19
- [国内学会]
1. 住友直方 : 小児の遺伝性不整脈、EP Expert カンファレンス、福岡、2017.4.15
2. 住友直方 : 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第 18 回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15
3. 住友直方 : 学校心臓検診のガイドラインについて、第 61 回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成 29 年度九州学校検診協議会(年次大会)、佐賀、2017.8.6
4. 住友直方 : CPVT、第 32 回 犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19
5. 住友直方 : 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座 2 メディカルプロフェッショナルに伝えたい! 心電図の基本的な読み方、64th Japanese Hearrt Rhythm Sociy & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
6. 住友直方 : 成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第 65 回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29
7. 住友直方 : 学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3
8. 住友直方 : シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題 -, 第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
9. 牛ノ濱大也、住友直方 : シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
10. 中村隆広、加藤雅崇、小森暁子、阿部百合子、神保詩乃、神山 浩、鮎沢 衛、高橋蕃里、中井俊子、住友直方 : 成人期の術後ファロー四徴症の問題点とトランジション、第 120 回日本小児科学会、東京、2017.4.14
11. 加藤雅崇、飯田亜希子、渡邊拓史、小森暁子、阿部百合子、中村隆広、神保詩乃、神山 浩、鮎沢 衛、住友直方、深町大介、加藤真帆人: 進行性心臓伝導障害 (PCCD) に心房粗動、緻密化障害を合併し、急性冠症候群を発症した若年女性の一例、郡山セミナー、郡山、2017.4.22
12. 小柳喬幸、今村知彦、中野茉莉恵、長田洋資、連翔太、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、尾澤慶輔、細田隆一、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明: 当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 79 回埼玉循環器談話会、大宮、2017.5.20
13. 森 仁、住友直方、加藤律史、戸田紘一、小柳喬

- 幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：両側大腿静脈閉塞を伴う Jatene 術後の心房粗動に対して両鎖骨下静脈からアブレーションを行った一例、カテーテルアブレーション関連大会 2017、札幌、2017.7.7
14. 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 における Venovenous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置 遺残短絡を生じないためのデバイスサイズの検討、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
15. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方：先天性心疾患周術期の不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
16. 小島拓朗、戸田紘一、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：先天性心疾患術後急性期の循環動態評価における、心筋トロポニン I の有用性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
17. 杉谷雄一郎、牛ノ濱大也、佐川浩一、石川司朗、住友直方：WPW 症候群における学校心臓健診の意義と問題点、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
18. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：当院で経験した乳幼児期発症の拡張型心筋症の予後、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
19. 春日美緒、佐藤里絵子、新井聡美、住友直方：新人看護師に対する OJT の有効性-内服薬の投与後の経胃管チューブの閉塞によるインシデントからの考察、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
20. 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 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
21. 鈴木 博、住友直方、星野健司、江原英治、高橋一浩、吉永正夫：小児 QT 短縮症候群の臨床像と遺伝学的特徴、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
22. 小柳喬幸、連 翔太、戸田紘一、小林俊樹、住友直方：当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 169 回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2017.9.17
23. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：学校心臓健診で発見された心房粗動の 1 例、第 80 回埼玉小児循環器談話会、大宮、2017.10.21
24. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：永続性接合部回帰性頻拍時の左室内血流とエネルギーロス、第 37 回日本小児循環動態研究会、秋田、2017.10.28
25. 長田洋資、住友直方、今村知彦、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、栢岡 歩、鈴木孝明：失神で発見された徐脈頻脈症候群の 1 女児例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
26. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁：Rhythmia®を用いた前中隔副伝導路の房室回帰性頻拍の一例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
27. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、加藤昭生、上田秀明：極型 Fallot 四徴症心内修復術後に合併した ATP 感受性心房頻拍の 1 例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
28. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、吉永正夫、長嶋正實：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
29. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 16 回平岡不整脈研究会、熱海、2017.12.10
30. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、

- 岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：2つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行った、房室中隔欠損、Fontan術後の1例、第51回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2017.12.16
31. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枡岡 歩、鈴木孝明：2度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、第30回心臓性急死研究会、東京、2017.12.16
 32. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枡岡 歩、鈴木孝明：2度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、毛呂山日高成育医療カンファレンス、埼玉、2017.12.18
 33. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：単心室症に対する Glenn 術後の心房頻拍に対して entrainment ペーシングによる詳細なマッピングを行なった幼児例、第30回臨床不整脈研究会、東京、2018.1.13
 34. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、長田洋資、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方、鈴木孝明、枡岡 歩、保土田健太郎、Hybrid stage 1 手技中の重大な問題－合併症回避に向けての検討－Severe troubles during Hybrid stage 1 -Discussion to avoid complications-、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
 35. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、長田洋資、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方：開心術後に生じた閉塞上大静脈に対するカテーテルインターベンション－難治性乳糜胸水は改善したか？－Catheter intervention for obstructed SVC after open heart surgery-Refractory chylothorax was improved-、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
 36. 連 翔太、住友直方、今村知彦、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、柴田映道、岩下憲行、安原 潤： Glenn 術後単心室に合併した ATP 感受性心房頻拍に対して高周波カテーテルアブレーションを行なった1例 Successful radiofrequency catheter ablation of ATP sensitive atrial tachycardia inpatient with single ventricle post bilateral bidirectional Glenn procedure、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
 37. 今村知彦、住友直方、連 翔太、森 仁、小森暁子、岩下憲行、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：小児 AVNRT に対する cryoablation 後の再発リスク因子の検討 Risk factor of recurrence after cryoablation for pediatric AVNRT、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
 38. 長田洋資、葭葉茂樹、小島拓朗、小林俊樹、今村知彦、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、住友直方、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枡岡 歩、鈴木孝明：ECMO 管理下に施行した心臓カテーテル検査および治療 Cardiac catheterization and catheter intervention in pediatric patients supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
 39. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、連 翔太、中野茉莉恵、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：Norwood 型手術後の左肺動脈狭窄に対する早期ステント留置の中期予後 Early stent placement for post-operative severe left pulmonary artery stenosis in Norwood type operation、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
 40. 今村知彦、住友直方、連翔太、森仁、小森暁子、岩下憲行、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：小児に対する着用型自動除細動器（WCD）の適応と問題点、第10回デバイス関連冬季大会、横浜、2018.2.12
 41. 中野茉莉恵、今村知彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枡岡 歩、

鈴木孝明：肥大型心筋症の合併が疑われ心室細動から救命された大動脈弁狭窄症の一例、第 25 回 東京循環器小児科治療 Agora、東京、2018.2.10

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

LMNA 心筋症における遺伝子変異に基づくリスク分類

研究分担者 大野聖子¹⁾、堀江 稔²⁾
研究協力者 西内 英³⁾、相庭武司⁴⁾、牧山 武³⁾
所 属 ¹⁾国立循環器病研究センター分子生物学部、²⁾滋賀医科大学呼吸循環器内科、
³⁾京都大学大学院医学研究科循環器内科学、
⁴⁾国立循環器病研究センター先端不整脈探索医学研究部

研究要旨

【目的】 LMNA 変異を原因とするラミン心筋症は伝導障害や洞不全症候群で発症し、拡張型心筋症に進行する疾患である。さらに致死性心室性不整脈を発症することが知られている。本研究では、LMNA 変異保持者において、予後予測因子を明らかにすること目的とする。【対象と方法】 45 家系 77 人の LMNA 変異キャリアを対象とした。対象者の遺伝子解析時の年齢は 45 ± 17 歳で、平均 49 か月間の経過観察を行った。【結果】 LMNA 変異キャリア 77 人中、71 人が有症状だった。伝導障害を呈する人が最も多く (81%)、低心機能 (LVEF<50%) のキャリアは 45% だった。また 26% のキャリアが致死性心室性不整脈を呈した。経過観察中に 9 人の死亡が確認され、7 人が低心機能、2 人が突然死であった。31 家系に終止コドンを生じる Truncating mutation が同定され、14 家系にはアミノ酸が置換される missense mutation が同定された。変異タイプによる予後の違いを比較すると、truncating mutation キャリアのほうで発症年齢が若く、低心機能であることが明らかになった。

【結論】 Truncating mutation はラミン心筋症における表現型と関連しており、遺伝子解析が予後予測に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

LMNA 遺伝子は A タイプと C タイプのラミンタンパクをコードしており、核膜の裏打ちタンパクとして機能している。そして LMNA 変異は心筋症だけでなく、全身の筋肉疾患や早老症など様々な疾患と関連していることが報告されている。心疾患では心筋伝導障害、心房細動、拡張型心筋症、そして致死性の心室不整脈を生じる。ラミン心筋症の心室性不整脈との関連については様々な報告があるが、伝導障害や心機能低下と関連した変異タイプによるリスクの報告はなく、本研究ではその点を明らかにすることを旨とする。

B. 研究方法

対象患者は全国の 6 施設に登録された 45 家系 77 人の LMNA 変異キャリア。LMNA 変異が同定された後、主治医によって平均 49 か月間 (11.1-95.9 か月) の経過観察が行われた。臨床症状は、左心機能低下 (low LVEF, EF<50%)、致死性心室不整脈、心房性不整脈 (Atrial arrhythmia, AA)、心臓伝導遅延 (Cardiac conduction disturbance, CCD) 等について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析を含めた研究計画は倫理面に配慮して作成され、各施設の倫理委員会の承認をうけている。

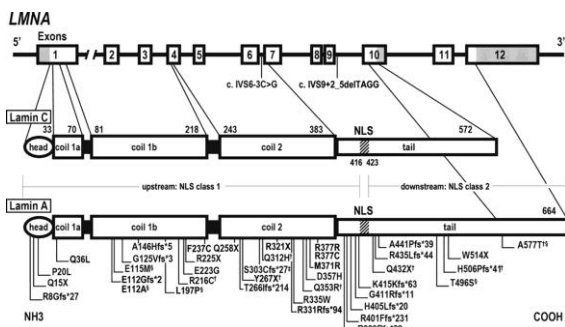
C. 研究結果

臨床像

45家系 77人の変異キャリアのうち 49人が男性であり、登録時年齢は 45 ± 16 歳、女性の登録時年齢は 41 ± 17 歳であった。同定された変異は 31家系 58人が Stop codon を生じる Truncation mutation (TM) であり、14家系 19人がアミノ酸置換を生じる Missense mutation (MM) であった。発端者では、登録時の左心機能低下者 (LVEF<50%) が TM で多かった (58% vs 21%)。

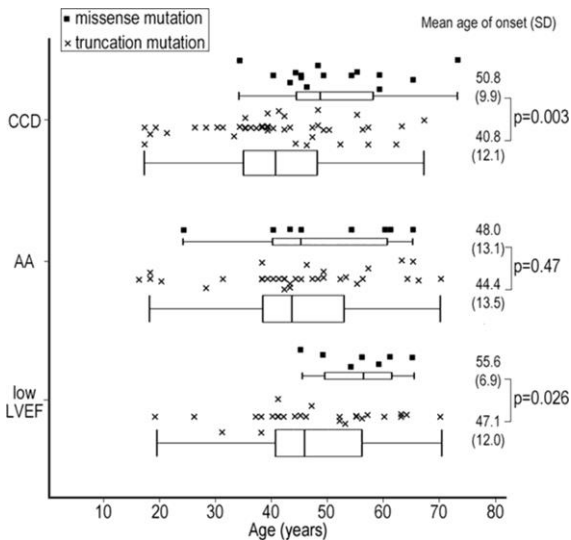
遺伝子解析結果

同定した 11個の MM と 26個の TM、計 37個の LMNA 変異のうち、23個 (62%) が新規変異であった。



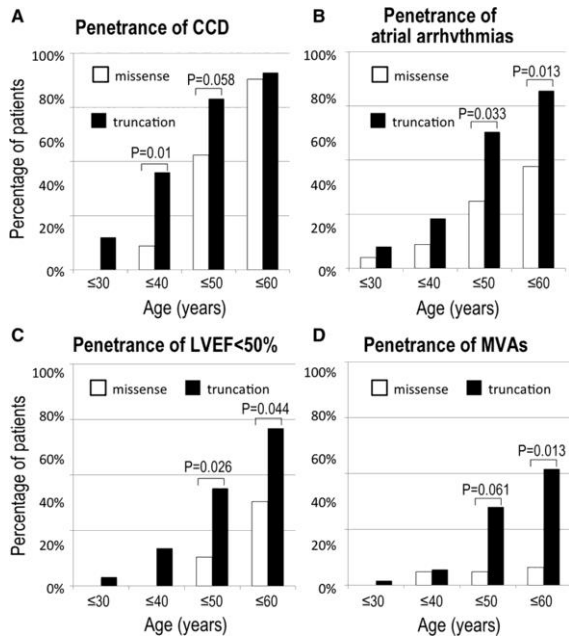
変異タイプによる臨床像の違い

TM キャリアと MM キャリアとの、CCD、AA、low LVEF の発症年齢 (下図) を比較した。



CCD と low LVEF は TM キャリアの方が MM キャリアと比較して低年齢で発症していた。ラミン心筋症は遅発性の疾患であり、変異キャ

リアであっても発症年齢に差が生じる。そのため、各症状の出現年齢を TM キャリアと MM キャリアで比較した (次図)。



CCD については TM キャリアの方が早期に発症するが、MM キャリアであっても 50 歳までには 90% 程度のキャリアが所見を呈していた。一方、Low LVEF と致死性心室不整脈は TM キャリアで有意に多く、50 歳までに約半数の TM キャリアが発症するのに対し、MM キャリアでの発症は非常に少なかった。

D. 考察

今回の研究で、TM キャリアは MM キャリアと比較し、重症の症状を呈することが多く、同じ病態であっても低年齢の発症であることが明らかになった。この結果から、LMNA 変異を同定することは、診断のみならず、発症前の予後予測にも活用できる可能性を示唆する。この臨床像の違いの原因として、TM ではラミンタンパクの発現量が減る (ハプロ不全) が、MM では機能低下はあるものの、機能維持をしている変異があるためと考えられる。

LMNA 心筋症においては、その重症度に性差が指摘されてきた。また Lmna-H222P のノックインマウスでもオスの予後が悪いことが指摘さ

れている。一方、Lmna のノックアウトマウスや Lmna-delK32 ノックインマウスでは性差は指摘されていない。今回の研究でも性差は指摘できず、変異による違いが存在するのかもしれない。

今回の結果では、TM キャリアの致死性心室不整脈発症が 50 歳までに 50% にも及ぶことが明らかになった。このことから、予防的な植え込み型除細動器 (ICD) 植え込みも検討が必要だが、今回の研究では ICD の予後改善効果について検討できておらず、さらなる研究が必要と考えられる。

E. 結論

LMNA 変異キャリアのうち、TM キャリアは MM キャリアと比較し、発症年齢が低く、Low LVEF 及び致死性心室不整脈の発症頻度が高い。そのため、遺伝子検査で変異タイプを同定することで、リスク層別化や予防的治療および突然死予防が可能になると考えられる。

<参考文献>

Nishiuchi S, et al.: Circulation: Cardiovascular Genetics, 10.2017

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. 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** 9: 245–256, 2017
2. Ishikawa T, [Ohno S](#), Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R,

Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, [Horie M](#), Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm** 14: 717-724, 2017

3. 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** 70: 74-79, 2017
4. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, [Ohno S](#), Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, [Horie M](#), Makita N, Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation. **Hum Mol Genet** 26: 1670-1677, 2017
5. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, [Ohno S](#), Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraiishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, [Horie M](#), Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. **Heart** 103: 1374-1379, 2017
6. Yamagata K, [Horie M](#), Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics

- of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. **Circulation** 135: 2255-2270, 2017
7. 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 Arrhythm** 33: 35-39, 2017
 8. Kimura Y, Noda T, Matsuyama T, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, [Ohno S](#), [Horie M](#), Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the risk factors? **Int J Cardiol** 241: 288-294, 2017
 9. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, [Ohno S](#), Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, [Horie M](#), Kimura T. The development of a patient-derived induced pluripotent stem cell model for the investigation of SCN5A-D1275N-Related cardiac sodium channelopathy. **Circ J** 81: 1783-1791, 2017
 10. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, [Horie M](#), Terada T, Katsura T. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. **Pharmacogenet Genomics** 27: 329-336, 2017
 11. 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. **Pacing Clin Electrophysiol.** 40: 600-604, 2017
 12. Sonoda K, [Ohno S](#), Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, 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: 644-650, 2017
 13. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, [Ohno S](#), Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, [Horie M](#), Kimura T. Gene-based risk stratification for cardiac disorders in LMNA mutation carriers. **Circ Cardiovasc Genet** 10: e001603, 2017
 14. Wada Y, [Ohno S](#), Aiba T, [Horie M](#). Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. **Mol Genet Genomic Med** 5: 639-651, 2017
 15. Kojima A, Shikata F, Okamura T, Higaki T, [Ohno S](#), [Horie M](#), Uchita S, Kawanishi Y, Namiguchi K, Yasugi T, Izutani H. Refractory ventricular fibrillations after surgical repair of atrial septal defects in a patient with CACNA1C gene mutation. **J Cardiothorac Surg** 12: 118, 2017
 16. 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, 2017
 17. Nakagawa Y, Nishikimi T, Sakai H, [Ohno S](#), Kinoshita H, Inazumi H, Moriuchi K, Kuwahara K, [Horie M](#), Kimura T. Macro-pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and hidden macro-N-terminal proBNP: Case report. **Clin Biochem** (in press)
 18. Saito A, [Ohno S](#), Nuruki N, Nomura Y, [Horie M](#), Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged

- QT intervals including two cases of compound mutations. **J Arrhythmia** (in press)
19. Ozawa J, [Ohno S](#), Saito H, Saitoh A, Matsuura H, [Horie M](#). A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects. **Heart Rhythm Case Reports** (in press)
 20. Wu J, Mizusawa Y, [Ohno S](#), Ding W-G, Higaki T, Wang Q, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H, [Horie M](#). Who is the pathogenic culprit? A LQTS family with three compound genetic mutations. **Scientific Reports** (in press)
 21. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, [Ohno S](#), [Horie M](#), Terada T, Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. **Br J Clin Pharmacol** (in press)
 22. Fukumoto D, Ding W-G, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, [Horie M](#), [Ohno S](#). Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. **J Cardiol** 71: 401-408, 2018
 23. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, [Horie M](#), [Ohno S](#). A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1. **J Cardiol** (in press)
 24. Sonoda K, [Ohno S](#), Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T, [Horie M](#). Copy Number Variations of SCN5A in Brugada Syndrome. **Heart Rhythm** (in press)
 25. Miyata K, [Ohno S](#), Itoh H, [Horie M](#). Bradycardia is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations. **Intern Med** (in press)
- [和文]**
1. [大野聖子](#). 不整脈症候群の遺伝子解析による診断と治療への活用、**Medical Practice** Vol.34, No.6, 989-993, 2017
 2. [大野聖子](#). QT 延長症候群 — QT 時間だけでは決められない、**循環器ジャーナル 心電図診断スキルアップ** Vol65, No.2, 327-335, 2017
- 2. 学会発表**
- [国際学会]**
1. Wada Y, [Ohno S](#), Wuriyanghai Y, Makiyama T, [Horie M](#). Exercise Inducible Polymorphic Ventricular Tachycardia Depending on the Different RYR2 Mutation Spectrum. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 2. Fukumoto D, [Ohno S](#), Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Itoh H, Ding WG, Matsuura H, [Horie M](#). Novel N-Terminal KCNH2 Mutations Identified in Symptomatic Long QT Syndrome Patients. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 3. Aiba T, [Ohno S](#), Ono M, Shigemizu D, Toyoda F, Miake J, Hagiwara A, Shinohara T, Okumura S, Toda T, Satake W, Tsunoda T, Shimamoto K, Sekine A, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Kusano K, [Horie M](#), Shimizu W. KCNJ3 N496H A Rare Variant in Japanese as a Cause of Susceptible Gene for Ventricular Fibrillation in Overlap Syndromes between LQT and CPVT. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 4. Takayama K, [Ohno S](#), [Horie M](#). Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 5. Fukuyama M, [Ohno S](#), Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, [Horie M](#). Novel RYR2 Mutations Causative for Long QT Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 6. Ichikawa M, [Ohno S](#), Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, [Horie M](#).

Next-Generation Sequencing Is One of the Promising Ways for Identifying Copy Number Variations in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)

7. Ohno S. RYR2 Mutations in LQTS APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
8. Ohno S. Genetics in ARVC/D (2017.9.14-17. Yokohama)
9. Ohno S. Pharmacological Therapy in Patients with ARVC (2017.9.14-17. Yokohama)
10. Ohno S., Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High frequency of CACNA1C mutation carriers in genotyped LQTS patients (2017. 8. 26-30. Spain)
11. Aoki H, Ohno S., Fukuyama M, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
12. Fukuyama M, Ohno S., Takayama K, Ichikawa M, Horie M. Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
13. Ichikawa M, Ohno S., Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
14. Takayama K, Ohno S., Ding W-G, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation. AHA2017. (2017.11.11-13. Anaheim.)

[国内学会]

1. 大野聖子. Can We Detect and Know All the Pathogenic Mutations by Next Generation Sequencer in Patients with Inherited Cardiovascular Diseases? 次世代シーケンサーで全部わかるの? JCS2017 (2017.3.17-19, 金沢)
2. 大野聖子. カテコラミン誘発多形性心室頻拍最近の話題小児循環器病学会 遺伝性不整脈のブレイクスルー (2017.7.7 浜松)

3. 大野聖子. 総論ーゲノム医学の基礎 第32回犬山不整脈カンファレンス (2017.8.19)

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

家族性心臓伝導障害の新規遺伝子に関する研究

研究分担者 蒔田 直昌
研究協力者 石川 泰輔
所 属 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 分子生理学分野

研究要旨

【目的】進行性心房伝導障害の新規原因遺伝子を解明すること。【対象と方法】原因遺伝子不明の日本人洞不全症候群・房室ブロック 31 家系に対して心疾患関連 457 遺伝子のターゲットエクソン解析をおこない、ヨーロッパの孤発性房室ブロック 15 家系に対してトリオ全エクソン解析を行った。

【結果】進行性の房室ブロックと心房静止を特徴とする血縁関係のない日仏 2 家系にコネキシン 45 (Cx45) の同一変異 p.R75H を同定した。キャリアは共通して、進行性の房室ブロック・心房静止とともに、頭蓋顔面骨格異常と歯手指骨格異常を合併していた。Cx45-R75H のギャップ結合ヘミチャネルやプラーク形成は正常だったが、細胞間コミュニケーション機能は著明に障害されていた。また心臓特異的 Cx45 ヘテロノックアウトマウスは、洞機能異常と心房不整脈を示した。【結論】Cx45 遺伝子 *GJCI* は、顔面頭蓋骨・歯・手指形骨成異常を伴う進行性心房伝導障害という、新規の遺伝性不整脈の原因遺伝子である。

A. 研究目的

遺伝性心臓伝導障害は心筋活動電位の伝播に影響を与える様々な遺伝子の変異に起因する除脈性不整脈である。刺激伝導系に限局する伝導障害を主な兆候とするものが多く、心臓外の異常を伴う症候性の症例は少ない。また遺伝性心臓伝導障害の中には心室内伝導障害を伴わない (narrow QRS) 房室ブロックを特徴とする群 (進行性心房伝導障害) があるが、その原因遺伝子は解明されていない。本研究の目的は、進行性心房伝導障害の新規原因遺伝子を解明し、その機能異常を *in vitro*・*in vivo* で解明することである。

B. 研究方法

進行性心房伝導障害の新規原因遺伝子を解析するために、既知の疾患遺伝子に変異のない家系に対して次世代シーケンサーを用いた網羅

的遺伝子解析を行った。日本人家族性洞不全症候群と房室ブロック (31 家系) に対しては心疾患関連 457 遺伝子のターゲットエクソン解析を行い、ヨーロッパの孤発性房室ブロック (15 家系) について母体由来の SS-A/Ro・SS-B/La 自己抗体陰性の発端者と両親のトリオ全エクソン解析を行った。ギャップ結合変異の機能異常を *in vitro* で評価するために、正常および変異 cDNA プラスミドを N2a 細胞にトランスフェクションし、ダブル whole-cell パッチクランプで細胞間コンダクタンスを定量するとともに、ギャップ結合を形成する細胞ペアの片側に蛍光色素 Lucifer yellow を微小注入し、色素の細胞間移動速度を定量した。またギャップ結合変異の *in vivo* 機能評価のために Tamoxifen 誘導心臓特異的ノックアウトマウスを作成し、カテーテルも用いて洞結節・房室結節の電気生理学的解析を行った。

(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25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）に準拠して実施した。

C. 研究結果

心室内伝導障害を伴わない進行性の房室ブロックと心房静止を特徴とする血縁関係のない2家系（3世代の日本人家系とフランス人孤発例）にギャップ結合コネクシン45 (Cx45) 遺伝子 *GJCI* 上の同一のミスセンス変異 **R75H** を同定した。変異キャリアは共通して、進行性の房室ブロック・心房静止とともに、短顔症、屈指症・斜指症、小歯症・永久歯欠損という頭蓋顔面骨格・歯・手指骨格異常を合併していた。

Cx45変異 **R75H** はヘミチャネルやギャップ結合プラーク形成に異常を示さなかったが、細胞間コンダクタンスと *Lucifer yellow* の細胞間移動能は著明に障害されていた。これは **R75H** 変異がギャップ結合による細胞間コミュニケーションをドミナントネガティブに抑制していることを意味する。また *Tamoxifen* 誘導心臓特異的 *Gjcl* ヘテロノックアウトマウスは、洞機能異常と心房不整脈を示し、変異キャリアにみられる心室内伝導障害と同様の所見であると考えられた。

D. 考察

心臓伝導障害 (CCD) は、加齢や手術の合併症や薬剤毒性などに伴う二次的な機能的変化としてみられることが多いが、一部に明白な家族内発症を示すものもある。家族性 CCD の原因遺伝子としては、いくつかの心筋イオンチャネル・膜アダプタータンパク・転写因子・核膜タンパク・ギャップ結合などが報告されている。CCD の多くは経過とともに心電図 QRS 幅の延

長を特徴とする心室内伝導障害を示す。一方、本研究の2家系で明らかになった Cx45 の変異キャリアの伝導障害は、心室内伝導障害のない、心房と房室結節に局限した心房性進行性伝導障害であり、同時に顔面頭蓋形成異常・歯手指形成異常を伴う極めてまれな症候群である。

ギャップ結合は心筋細胞同士を電気的に結合し、心臓全体に活動電位が適切に伝播する役割を演じている。心臓には Cx40, Cx43, Cx45 という発現分布・電気生理学的特性の異なる3つのアイソフォームが存在する。Cx43 は心房・心室に強く発現し、眼歯指形成異常 (ODDD) の原因遺伝子である。一方 Cx45 は、主として洞結節・房室結節に発現する低コンダクタンスのギャップ結合である。Cx45 変異 **R75H** はサブユニット6量体によるヘミチャネル形成や、ギャップ結合の細胞膜への集簇には異常はなかったが、イオンや小物質の透過性が *dominant negative* に抑制されていた。心臓特異的 Cx45 ノックアウトマウスで見られた洞機能異常と心房不整脈はヒト Cx45 変異キャリアの心房内伝導障害をよく反映していた。一方、骨芽細胞の多細胞ネットワークには Cx43 と Cx45 を介して細胞間コミュニケーションが重要な役割を果たしていることが知られている。Cx45 の変異 **R75H** は骨マトリックスタンパクと石灰化にも異常をきたし、頭蓋骨・手指骨・歯の形成異常をもたらしたものと推測される。

E. 結論

Cx45 変異 **R75H** は、顔面頭蓋骨・歯・手指骨の形成異常を伴う進行性心房伝導障害という、新規の遺伝性不整脈の原因遺伝子変異である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Gray B, Hasdem C, Ingles J, Aiba T, Makita N, Probst V, Wilde A, Newbury-Ecob R, Sheppard M, Semsarian C, Sy R, Behr E. Lack of genotype-phenotype

- correlation in Brugada syndrome and sudden arrhythmic death syndrome families with reported pathogenic SCN1B variants. **Heart Rhythm**. 2018; in press.
2. Kozasa Y, Nakashima N, Ito M, Ishikawa T, Kimoto H, Ushijima K, Makita N, Takano M. HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node. **J Physiol**. 2018;596(5): 809-825.
 3. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT syndrome with a CALM2 mutation. **Hum Mol Genet** 2017;26(9):1670-1677.
 4. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardio-graphic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. **Circulation** 2017;135(23):2255-2270.
 5. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, Nishii K, Saito K, Urano M, Ohno S, Otsuki S, Kimoto H, Baruteau AE, Thollet A, Fouchard S, Bonnaud S, Parent P, Shibata Y, Perrin JP, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, Horie M, Probst V, Yoshiura KI, Redon R, Schott JJ, Makita N. Progressive atrial conduction defects associated with bone malformation caused by a connexin-45 mutation. **J Am Coll Cardiol** 2017;70(3):358-370.
 6. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm** 2017;14(5): 717-724.
- 2. 学会発表**
[国際学会]
1. Makita N. Genetic and Biophysical Basis of Calmodulinopathy, and Functional Rescue by Genome-Editing in Patient-Derived iPS Cardiomyocytes. 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease; 2017/10/24; Awaji, Hyogo.
 2. Makita N. Genetic Mutation of Brugada Syndrome. Heart Rhythm Society Scientific Sessions; 2017/5/11; Chicago, USA.
 3. Makita N. Brugada Syndrome: Basic and Clinical Updates, Advancement of Basic Research. 13th Annual Congress European Cardiac Arrhythmia Society; 2017/4/3; Rome.
- 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

健常児の心臓超音波所見の基準値（正常値）作成に関する研究

研究分担者 岩本 眞理
所 属 済生会横浜市東部病院

研究要旨

【目的】小児期の心臓超音波の基準値（正常値）を作成する。【対象と方法】学校心臓検診の対象である小学校 1 年、中学 1 年、高校 1 年と同学年の健常小児ボランティア（小 1・中 1・高 1 男女別）を対象にする。検査項目は 1) 心臓超音波検査、2) 安静時心電図検査、3) 身長・体重・血圧測定、4) 情報収集（生年月・運動量・部活・個人の運動量）【結果】平成 29 年度（平成 29 年 4 月～30 年 3 月）の期間で、小 1・中 1・高 1 相当（15 歳）計 23 名の健常小児ボランティアにたいし上記項目の検査を施行した。対象者の中に肥満 1 名、大動脈 2 尖弁（軽度大動脈弁狭窄）1 名が含まれた。心電図は全員正常所見であった。心臓超音波検査の各検査値も正常範囲であった。全データの個人情報情報を消去し番号処理を施行して、国立病院機構鹿児島医療センターに送付した。【結論】健常小児ボランティアは予定人数よりも下回ったが、検査は円滑に施行できた。正常値データは全国のデータと合わせてまとめる予定である。

A. 研究目的

日本には学校心臓検診があり、抽出/診断基準、診療ガイドラインが作成できれば予防も可能と考えられる。成人肥大型心筋症の診断基準は心室壁厚 $\geq 15\text{mm}$ （一親等親族は壁厚 $\geq 13\text{mm}$ ）である（EHJ, 2014）が、小児では適切な基準値がない。心検における抽出基準としてより適切な値が必要である。このために健常小児の心臓超音波の基準値（正常値）を作成して、適切な抽出基準を作るために活用することを目的とする。

B. 研究方法

健常小児（小学校、中学校、高校 1 年生または 15 歳 男女）を対象に、12 誘導心電図および統一された記録手順での心臓超音波検査データを前方視的に収集した。健常小児はボランティアを募集した。募集方法は院内掲示、学校へのパンフレット配布にて行った。施行場所は当院臨床検査部生理検査室にて、業務時間外（土

日）に行った。基本情報：登録時の年齢、性別、部活、個人の運動量。

検査項目：身長、体重、血圧、心電図、

以下の心臓超音波検査所見：

①心筋情報；壁厚（心室中隔、左室後壁、心尖部、右室壁）、心筋重量、緻密化障害比 {NC/N 比(Noncompaction/Compaction 比)}、②収縮能；左室収縮/拡張末期径、駆出率（M モード法、断層法）、内径短縮率

③拡張能；左室流入波形 {E 波減速時間 (DcT) を含む}、僧房弁輪移動速度波形、肺静脈血流速度波形、④左室/右室流出路血流速度、⑤左房径、左房容積、右室径、右室容積、下大静脈径、⑥弁逆流の有無、存在する場合その程度

（倫理面への配慮）

検査項目は非侵襲的なものであり、その結果を検査直後に説明、個人情報はずべて消去して東部病院の通し番号で心エコー検査データを処

理し、個人の特定は不可能とした。

C. 研究結果

健常小児のボランティアは全部で 23 名集まった(小1 男子 7 名、女子 5 名、中1 男子 0 名、女子 6 名、15 歳男子 3 名、女子 2 名)。このうち 1 名が肥満(15 歳男子体重 106 kg)あり、他の 1 名で(小1 男子)偶然に大動脈 2 尖弁がみつかったが軽度大動脈弁閉鎖不全のみであった。いずれも心エコー検査値は正常範囲であった。心室壁厚が 10mm を超える例はなかった。23 名分のデータは学年別に集計するため研究代表者に送付した。

D. 考察

小児の基準値作成は全国データのまとめによって検討されるが、小児においては心室壁厚が 10mm を超えることは少ないことが推測される。

E. 結論

健常小児ボランティアは予定人数よりも下回ったが、検査は円滑に施行できた。この 23 例において、左室壁厚が 10mm を超える症例はなかった。正常値データは全国のデータと合わせてまとめる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- 1) 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*. 2017 Sep; 70(3):232-237
- 2) Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe

K, Nagashima M. Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. *Circ J*. 2017 Dec 1. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0735. [Epub ahead of print]

[和文]

- 1) 正本雅斗、銚碕竜範、岩本眞理、中野裕介、渡辺重朗、原 良紀、伊藤秀一. チアノーゼ性心疾患に合併した肥厚性骨関節症の小児例. *横浜医学* 68 巻 1-2 号 Page23-27(2017.05)

2. 学会発表

[国際学会]

- 1) Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, Hitoshi Horigome, Naotaka Sumitomo, Hiroya Ushinohama, Naomi Izumida, Nobuo Tauchi, Tatsuya Yoneyama, Katsumi Abe, Masami Nagashima. Marked early Repolarization with age in boys. HEART RHYTHM 2017, Chicago Illinois, 2017.5
- 2) Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, Hitoshi Horigome, Naotaka Sumitomo, Hiroya Ushinohama, Naomi Izumida, Nobuo Tauchi, Tatsuya Yoneyama, Katsumi Abe, Masami Nagashima. Characteristics and reference values of Electrocardiographic findings in children and Adolescents. 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2017, 横浜、2017.9

[国内学会]

- 1) 渡辺重朗、岩本眞理、青木春香、正本雅斗、中野祐介、銚碕竜範. 二次性 QT 延長症候群により Torsade de pointe を認めた 3 例. 第 22 回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017.11
- 2) 柴田愛子、銚碕竜範、菅谷憲太、正本雅斗、鈴木彩代、中野裕介、渡辺重朗、伊藤秀一、岩本眞理. 劇症型心筋炎後の完全房室ブロックと重症心不全に対し両心室ペースメーカーが有効であった 1 例 第 365 回小児科学会神奈川県地方会、横浜、2017

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
<u>大野聖子</u>	不整脈症候群の遺伝子解析による診断と治療への活用	池田 隆徳	Medical Practice	文光堂	東京	2017	989-993
<u>堀江 稔</u>	QT 短縮症候群	青沼和隆	別冊医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2017	13-17
<u>堀江 稔</u>	心房粗動	永井良三	循環器疾患最新の治療2018-2019	南江堂	東京	2017	280-282
<u>廣野恵一、市田路子</u>	『肥大型心筋症』	井田博幸	小児科診療増刊号(81巻増刊号)「特集：小児の治療指針」	診断と治療社	東京	2017	
<u>廣野恵一、市田路子</u>	『拡張型心筋症』	井田博幸	小児科診療増刊号(81巻増刊号)「特集：小児の治療指針」	診断と治療社	東京	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
Saito A, <u>Ohno S</u> , Nuruki N, <u>Nomura Y</u> , <u>Horie M</u> , <u>Yoshinaga M</u> .	Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations.	J Arrhythmia			in press
Sonoda K, <u>Ohno S</u> , Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T, <u>Horie M</u> .	Copy Number Variations of SCN5A in Brugada Syndrome.	Heart Rhythm			in press
<u>Yoshinaga M</u> , <u>Iwamoto M</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Sumitomo N</u> , <u>Ushinohama H</u> , <u>Izumida N</u> , <u>Tauchi N</u> , Yoneyama T, Abe K, <u>Nagashima M</u> .	Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents.	Circ J	82(3)	831-839	2018
Gray B, <u>Makita N</u> et al.	Lack of genotype-phenotype correlation in Brugada syndrome and sudden arrhythmic death syndrome families with reported pathogenic SCN1B variants.	Heart Rhythm		In press	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kozasa Y, Nakashima N, Ito M, Ishikawa T, Kimoto H, Ushijima K, <u>Makita N</u> , Takano M.	HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node.	J Physiol	596(5)	809-825	2018
Yoshida S, Nakanishi C, Okada H, Mori M, Yokawa J, Yoshimuta T, <u>Ohta K</u> , Konno T, Fujino N, Kawashiri M, Yachie A, Yamagishi M, Hayashi K.	Characteristics of induced pluripotent stem cells from clinically divergent female monozygotic twins with Danon disease	J Mol Cell Cardiol	114	234-242	2018
Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, <u>Yoshinaga M</u> , 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	10(4)	pii: e004645	2017
Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, <u>Horigome H</u> , Aonuma K, Kawakami Y	Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography	J Am Soc Echocardiogr	30(12)	1203-1213	2017
Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, <u>Horigome H</u> , Aonuma K	Effects of Catheter Ablation Targeting the Trigger Beats in Inherited Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia	JACC: Clin Electrophysiol	3(9)	1062-1063	2017
Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, <u>Horigome H</u> , Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group	Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial	BMJ Open	7(8)	e016597 (7 pages)	2017
Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, <u>Horigome H</u> , Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group	The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan	J Matern Fetal Neonatal Med		Epub ahead of print	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, <u>Horigome H</u>	Prenatal Diagnosis of Atrioventricular Block and QT Interval Prolongation by Fetal Magnetocardiography in a Fetus with Trisomy 18 and SCN5A R1193Q Variant	Case Rep Pediatr	2017	6570465 (3 pages)	2017
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	717-724	2017
Yamagata K, <u>Horie M</u> , Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, <u>Makita N</u> , Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W.	Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry.	Circulation	135 (23)	2255-22 70	2017
Kimura Y, Noda T, Matsuyama T, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> , Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K.	Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the risk factors?	Int J Cardiol	241	288-294	2017
Sonoda K, <u>Ohno S</u> , Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, 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	644-650	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, Nishii K, Saito K, Urano M, <u>Ohno S</u> , Otsuki S, Kimoto H, Baruteau AE, Thollet A, Fouchard S, Bonnaud S, Parent P, Shibata Y, Perrin JP, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, <u>Horie M</u> , Probst V, Yoshiura KI, Redon R, Schott JJ, <u>Makita N</u> .	Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation.	J Am Coll Cardiol	70(3)	358-370	2017
Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, <u>Ohno S</u> , Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, <u>Makita N</u> , Shimizu W, <u>Horie M</u> , Kimura T.	Gene-based risk stratification for cardiac disorders in LMNA mutation carriers.	Circ Cardiovasc Genet	10	e001603	2017
Wada Y, <u>Ohno S</u> , Aiba T, <u>Horie M</u> .	Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.	Molecular Genetics & Genomic Medicine	5	639-651	2017
Fujii Y, Itoh H, <u>Ohno S</u> , 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, <u>Horie M</u> .	A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca ²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia.	Heart Rhythm	14	98-107	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Tateno S</u> , Kuraishi K, <u>Kogaki S</u> , 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.	32	700-707	2017
Wang C, Hata Y, <u>Hirono K</u> , Takasaki A, Ozawa SW, Nakaoka H, Saito K, Miyao N, Okabe M, Ibuki K, Nishida N, Origasa H, Yu X, Bowles NE, <u>Ichida F</u> ; for LVNC Study Collaborators.	A Wide and Specific Spectrum of Genetic Variants and Genotype-Phenotype Correlations Revealed by Next-Generation Sequencing in Patients with Left Ventricular Noncompaction.	J Am Heart Assoc.	6(9)	pii: e006210	2017
Wang C, Takasaki A, Watanabe Ozawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyao N, Saito K, Ibuki K, <u>Hirono K</u> , Yoshimura N, Yu X, <u>Ichida F</u> .	Long-Term Prognosis of Patients With Left Ventricular ar Noncompaction - Comparison Between Infantile and Juvenile Types.	Circ J.	81	94-700	2017
Wang C, Yu X, <u>Ichida F</u> .	Survival in Young Patients With Noncompaction May Not Only Depend on Cardiac But Also on Neuromuscular Comorbidity - Reply.	Circ J.	81	239	2017
Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, Sakamoto T, Nakatani Y, Kataoka N, <u>Ichida F</u> , Inoue H, Nishida N.	Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K+ channel modulator.	Heart Vessels.	32	186-192	2017
Yamamoto Y, <u>Makita N</u> et al.	Allele-specific ablation rescues electrophysio-logical abnormalities in a human iPS cell model of long-QT syndrome with a CALM2 mutation.	Hum Mol Genet.	26(9)	1670-1677	2017
<u>堀米仁志</u> 、 <u>吉永正夫</u>	乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較	循環器専門医	26	64-69	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤愛章、堀米仁志	新生児医療 最新トピック NEXT (no.11) 胎児心磁図	Neonatal Care	31(2)	152	2018
吉永正夫	学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会(心臓部門)の報告	鹿児島県医師会報	796 (10)	31-32	2017
野崎良寛、堀米仁志	【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際	Fetal & Neonatal Medicine	9(2)	68-72	2017
堀米仁志	手掌多汗症と先天性QT延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義 (Meaning of Sympathectomy for Patients with Palmar Hyperhidrosis and Congenital Long QT Syndrome)	日本小児循環器学会雑誌	33(4)	332-334	2017
林立申、堀米仁志	【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に	周産期医学	47(4)	495-500	2017
長嶋正實	死亡事故(突然死その他)と予防	日本医師会雑誌	146	774-776	2017
長嶋正實	学校心臓検診における心電図検査の課題	日本医師会雑誌	146	1178	2017
岩本真理	12誘導心電図でここまで読みたい不整脈	日本小児循環器学会雑誌	33(2)	111-119	2017
岩本真理	【小児循環器のファーストタッチから専門診療へ】不整脈	小児科診療	80	61-67	2017
鳥越史子 小垣滋豊	植込み型補助人工心臓装着で心移植待機中の川崎病後虚血性心筋症の1例	Progress in Medicine	37	814-818	2017
小垣滋豊	小児重症心不全治療の現状と将来小児心臓移植患者の遠隔期の管理	日小循誌	33	21-35	2017
泉田直己	学童の突然死予防における心電図検診の意義	外来小児科	20	184-189	2017