

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 27～29 年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

1. 小児期心筋症の全体像に関する研究

吉永正夫、安田和志、西原栄起、鮎沢 衛、堀米仁志、
小垣滋豊、立野 滋、岩本眞理、土井庄三郎、泉田直己、
廣野恵一、市田蒔子、住友直方、大野聖子、樋木大祐、
太田邦雄、畑 忠善、牛ノ濱大也、佐藤誠一、蒔田直昌、
緒方裕光、高橋秀人、堀江 稔、田内宣生、長嶋正實 ----- 1

2. 小児期肥大型心筋症の特徴と予後に関する研究

吉永正夫、安田和志、西原栄起、鮎沢 衛、堀米仁志、
小垣滋豊、立野 滋、岩本眞理、土井庄三郎、泉田直己、
廣野恵一、市田蒔子、住友直方、大野聖子、樋木大祐、
太田邦雄、畑 忠善、牛ノ濱大也、佐藤誠一、蒔田直昌、
緒方裕光、高橋秀人、堀江 稔、田内宣生、長嶋正實 ----- 9

3. QRS 加算波高基準による肥大型心筋症の抽出基準に関する検討

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 -----17

4. 小児期の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

吉永正夫、西原栄起、太田邦雄、斎藤剛克、畑 忠善、阿部勝巳、
立野 滋、野村裕一、堀米仁志、岩本眞理、市田蒔子、
廣野恵一、樋木大祐、佐藤誠一、田内宣生、長嶋正實 -----25

5. わが国における小児期拡張型心筋症の臨床的特徴および治療・予後の現況

—特に小中学生の心臓超音波学的指標の推移について—

堀米仁志、野崎良寛 -----35

6. 心筋緻密化障害に関する研究

市田蒔子、廣野恵一 -----47

7. 小児の突然死の原因、不整脈原性右室心筋症、拘束型心筋症の 疫学調査に関する研究

住友直方 -----59

8. 思春期以降に診断された拡張型心筋症の病態に関する研究	大野聖子、堀江 稔 -----79
9. 小児期心筋症患者の遺伝的背景の解明	大野聖子、堀江 稔 -----88
10. 家族性心臓伝導障害の原因遺伝子に関する研究	蒔田直昌、石川泰輔 -----97
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----102

平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を
反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』
総合研究報告書

小児期心筋症の全体像に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹

研究分担者・研究協力者

安田和志²、西原栄起³、鮎沢 衛⁴、堀米仁志⁵、小垣滋豊⁶、立野 滋⁷、岩本眞理⁸、
土井庄三郎⁹、泉田直己¹⁰、廣野恵一¹¹、市田路子¹¹、住友直方¹²、大野聖子¹³、櫛木
大祐¹⁴、太田邦雄¹⁵、畑 忠善¹⁶、牛ノ濱大也¹⁷、佐藤誠一¹⁸、蒔田直昌¹⁹、緒方裕
光²⁰、高橋秀人²¹、堀江 稔²²、田内宣生²³、長嶋正實²³

所 属 ¹鹿児島医療センター小児科、²あいち小児保健医療総合センター循環器科、³大垣市民
病院第 2 小児科、⁴日本大学医学部附属板橋病院小児科、⁵筑波大学医学医療系・小児
内科学、⁶大阪大学大学院医学系研究科小児科学、⁷千葉県循環器病センター小児科、
⁸済生会横浜市東部病院小児科、⁹東京医科歯科大学小児科、¹⁰医療法人社団永泉会曙
町クリニック、¹¹富山大学大学院医学薬学研究部小児科、¹²埼玉医科大学国際医療セ
ンター小児心臓科、¹³国立循環器病研究センター分子生物学部、¹⁴鹿児島大学大学院
医歯学総合研究科小児科学分野、¹⁵金沢大学医薬保健研究域医学系小児科学講座、
¹⁶藤田保健衛生大学大学院保健学研究科、¹⁷大濠こどもクリニック小児科・心臓小児
科、¹⁸沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児循環器内科、¹⁹長崎大学
大学院医歯薬学総合研究科、²⁰女子栄養大学疫学・生物統計学研究室、²¹国立保健医
療科学院、保健・医療・福祉サービス研究分野、²²滋賀大学呼吸循環器内科、²³愛知
県済生会リハビリテーション病院

研究要旨

【目的】心筋症患児データを収集し、健常児データとの対比から、現在まで存在しなかった小児期心筋症の抽出/診断基準を作成し、遺伝学的検査を含めた患児情報から診療ガイドラインを作成する。本稿の目的は小児期心筋症患児の臨床症状を学校心臓検診（心検）抽出群と心検以外抽出群（症状受診群、家族検診群、その他群）との比較検討を行うこと。【対象と方法】小児期心筋症（肥大型心筋症（HCM）、拡張型心筋症（DCM）、心筋緻密化障害（LVNC）、拘束型心筋症（RCM）、不整脈原性右室心筋症（ARVC））について下記情報を収集した；心筋症名、性、生年月、初診年月、最終年月、基礎疾患、合併症、発見の契機、家族歴、身体所見、症状、薬物療法（薬剤名および使用量）、非薬物療法、遺伝学的検査、安静時心電図所見、心エコー検査所見、および予後。【結果】全国 16 施設から 376 名 { HCM 135 例、DCM 91 例、LVNC 106 例、RCM 25 例、ARVC 14 例、分類不能 5 例 } の報告があった。心検で抽出される率は HCM、LVNC、RCM、ARVC の頻度が高く、それぞれ 46%、42%、40%、64%であった。DCM は症状出現により受診しており、心検での抽出率は 10%と低値であった。心検受診群、心検以外受診群とも死亡、脳死、脳機能カテゴリーの悪い例等があり、予後不良の例が多く存在した。【結論】疾患により心検で抽出される頻度は異なっており、HCM 46%、DCM 10%、LVNC 42%、RCM 40%、ARVC 64%であった。DCM を除く HCM、LVNC、RCM、ARVC

では心検時の抽出基準および診断基準作成が重要な位置を占めると考えられる。早期診断、早期介入の必要があると考えられた。

A. 研究目的

2004～2009年に行われた調査においては、日本の7～15歳の学童の院外心停止

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

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

本研究においては小児期心筋症のデータ収集を行った。臨床症状、心電図所見、心臓超音波所見を収集し、健常児との比較を行い、心臓検診における抽出/診断基準を作成することにある。心電図所見、心臓超音波所見については現在も収集中である。本稿においては小児期の全心筋症の臨床像についてまとめた。

B. 研究方法

研究に参加している施設から2000年から2017年までに受診歴のある小児期のHCM、DCM、LVNC、RCM、ARVC患者の下記項目について情報収集した。

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

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

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

4) CPC4: 昏睡昏睡、植物状態。意識レベルは低下、認識力欠如、周囲との会話や精神的交流も欠如

5) CPC5: 死亡、若しくは脳死

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

全国 16 施設から 376 名の報告があった。HCM 135 例、DCM 91 例、LVNC 106 例、RCM 25 例、ARVC 14 例、分類不能 5 例であった。そのうち、性別、診断時年齢、心検抽出例の頻度、心筋症家族歴、経過観察期間、予後を疾患毎にまとめた(表 1)。詳細については疾患毎の報告書にまとめた。

D. 考察

小児期心筋症の臨床症状について検討した。心検で抽出されたのは HCM 46%、DCM 10%、LVNC 42%、RCM 40%、ARVC 64% であり、DCM 以外は心検により診断される心筋症が増加していることが示唆された。

心筋症の予後、特に HCM の予後は改善してきているが⁵⁾、予後不良の患児が多数存在する⁶⁾。Maron らは 1992~2013 年の 7~29 歳の HCM の予後について、死亡、移植、院外心停止を含めた頻度は 474 例中 50 例 (11%)、他に 1 次・2 次予防としての ICD 植込み例が 31 例 (7%) あったと報告している⁷⁾。本報告での予後は米国での予後と同等と考えられる。

日本には小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の全児童生徒を対象とした心検があり、QT 延長症候群等の不整脈疾患では症状出現以前に診断され、適切な指導を受けることによって予後改善に寄与していることが報告されている⁸⁾。小児期心筋症を早期に抽出/診断できる基準があり、また適切な生活指導や適切な治療も早期に導入できれば心臓突然死や心肺停止による脳機能障害を予防できると考えられる。

E. 結論

疾患により心検で抽出される頻度は異なっており、HCM 46%、DCM 10%、LVNC 42%、RCM 40%、ARVC 64% であった。DCM を除く HCM、LVNC、RCM、ARVC では心検時の抽出基準および診断基準作成が重要な位置を占めると考えられる。一方で、現時点では心検でスクリーニングされても、予後は改善されていなかった。早期診断、早期介入の必要があると考えられた。

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。

参考文献

1. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, et al. Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools. *Circ J.* 2014;78(3):701-7.
2. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016 ;37:2490-2497.
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2011;124(24):2761-96.
4. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC

- Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2014;35(39):2733-79.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How Hypertrophic Cardiomyopathy Became a Contemporary Treatable Genetic Disease With Low Mortality: Shaped by 50 Years of Clinical Research and Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1:98-105.
 - Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2302-10.
 - Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83-99.
 - Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, et al. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014;7:107-12.

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- 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).
- 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.
- 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.
- Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. *Eur J Pediatr*, 2016;175(12):1921-1926.
- Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR expert consensus statement. *Eur Heart J*. 2016;37(31):2490-2497.
- Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M. Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia. *Pediatr Int*. 2015;57(4):716-8.

[和文]

- 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.
- 吉永正夫. 小児生活習慣病対策と先制医療. *日本小児科医会会報*, 2017;54:67-68.
- 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
- 吉永正夫. 他科への手紙: 小児科→学校心臓検診委員の先生. *日本医事新報*, 2016; 4829:47.
- 吉永正夫. 学校心臓検診. *小児科診療*, 2016;79(11):1495-1499.

2. 学会発表

[国際学会]

- 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
- 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
 11. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
 12. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura N, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
 13. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Sato S, Tauchi N, Nagashima M. Cumulative risk of symptoms in pediatric patients with long QT syndrome (LQTS) who were diagnosed by school-based screening programs in Japan. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2015, London, 2015.8.30
- [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回大山カンファランス、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。健康乳児および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. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第81回日本循環器学会学術集会、平成29年3月19日、金沢
 8. Yoshinaga M., Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第81回日本循環器学会学術集会、平成29年3月17日、金沢
 9. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子、住友直方、岩本眞理。1か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか。第121回日本循環器学会九州地方会、平成28年12月3日、鹿児島
 10. 吉永正夫、小児遺伝性不整脈について。第1回平成28年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議、平成28年9月30日、西別府病院、別府市
 11. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子、住友直方、Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第63回日本不整脈心電学会、平成28年7月17日、札幌
 12. 吉永正夫、堀米仁志、住友直方、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、泉田直己、阿部克己、緒方裕光、高橋秀人。新しい「小児心電図の基準値」を用いた小児肥大型心筋症の心電図抽出基準に関する検討。52回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成28年7月8日、東京
 13. 吉永正夫、『パネルディスカッション6 学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る』QT延長症候群。52回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成28年7月7日、東京
 14. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑忠善、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖、野村裕一、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子。1か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究。第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成28年7月6日、東京
 15. 吉永正夫、九町木綿、西島信、緒方裕光、野村裕一。Prevalence of Children and Adolescents with Long QT Syndrome According to the Criteria of the HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement. 第80回日本循環器学会学術集会、平成28年3月18日、仙台
 16. 田中裕治、吉永正夫、佐川浩一。感染性心内膜炎治療中に偽胆石を疑われ、対処に難渋した僧房弁人工弁置換術後の1例。第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成27年7月18日、東京
 17. 岩本眞理、長嶋正實、吉永正夫、住友直方。学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について。第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成27年7月17日、東京
 18. 野村裕一、吉永正夫、上野健太郎、江口太助、益田君教、田中裕治、西島信。学校心臓検診の自動解析正常で医師判読により二次検診へスクリーニングされた心電図の検討。第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成27年7月16日、東京
 19. 樫木大輔、吉永正夫、福重寿郎。学校心臓検診でのQT短縮症候群スクリーニングに関する検討。第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成27年7月16日、東京
 20. 吉永正夫、小川結実、山下和、潤田心、佐藤龍一、平林雅子、石川司朗、志田正典、星子浄水、持永俊一、西原重剛、嶋田丞、高村一志、本庄茂、我那覇仁、砂川信、半井都枝子。九州地区における小児期院外突然死の状況。第8回蘇生科学シンポジウム、平成27年6月4日、富山

21. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Hoshino K, Iwamoto M, Shiono J, Sato S, Kucho Y, Tauchi N, Nagashima M. Risk assessment of pediatric patients with long QT syndrome who were diagnosed by the screening program in Japan. 第 79 回日本循環器学会学術集会、平成 27 年 4 月 24 日、大阪
22. 吉永正夫、石川司朗、志田正典、星子浄水、持永俊一、西原重剛、高村一志、本庄 茂、我那覇仁. 九州地区における乳児・小児・思春期の院外心停止の状況に関する調査成績. 第 118 回日本小児科学会学術集会、平成 27 年 4 月 17 日、大阪.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 小児期心筋症の予後

	HCM	DCM	LVNC	RCM	ARVC	Miscell.	Total
症例数	135	91	106	25	14	5	376
性別; M/F	78/57	50/41	67/39	14/11	7/7	2/3	218/158
診断時年齢 (歳)	9±6	5±5	8±5	7±5	13±4	11±3	8±6
うち1歳未満症例	26 (19%)	32 (35%)	21 (20%)	2 (8%)	1 (7%)	0 (0%)	82 (22%)
学校心検抽出	62 (46%)	9 (10%)	45 (42%)	10 (40%)	9 (64%)	1 (20%)	136 (36%)
心筋症家族歴	31 (23%)	13 (14%)	17 (16%)	2 (8%)	4 (29%)	0 (0%)	67 (18%)
経過観察期間 (年)	9±6	7±6	7±5	6±8	6±6	5±6	7±7
予後							
死亡	5 (4%)	10 (11%)	1 (1%)	4 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (5%)
移植	2 (1%)	6 (7%)	1 (1%)	7 (28%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (4%)
院外心停止 (OHCA)	13 (10%)	15 (16%)	5 (5%)	4 (16%)	2 (14%)	1 (20%)	40 (11%)
脳機能カテゴリー 1	5 (4%)	3 (3%)	3 (3%)	0 (0%)	2 (14%)	0 (0%)	13 (3%)
脳機能カテゴリー 5	7 (5%)	9 (10%)	2 (2%)	3 (12%)	0 (0%)	1 (20%)	22 (6%)
死亡 or 移植 or OHCA	16 (12%)	24 (26%)	6 (6%)	13 (52%)	2 (14%)	1 (20%)	62 (16%)

HCM; 肥大型心筋症、DCM; 拡張型心筋症、LVNC; 心筋緻密化障害、RCM, 拘束型心筋症、ARVC, 不整脈原性右室心筋症、Miscell; 分類困難

平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を
反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』
（総合）研究報告書

小児期肥大型心筋症の特徴と予後に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹

研究分担者・研究協力者

安田和志²、西原栄起³、鮎沢 衛⁴、堀米仁志⁵、小垣滋豊⁶、立野 滋⁷、岩本眞理⁸、
土井庄三郎⁹、泉田直己¹⁰、廣野恵一¹¹、市田露子¹¹、住友直方¹²、大野聖子¹³、榎木
大祐¹⁴、太田邦雄¹⁵、畑 忠善¹⁶、牛ノ濱大也¹⁷、佐藤誠一¹⁸、蒔田直昌¹⁹、緒方裕
光²⁰、高橋秀人²¹、堀江 稔²²、田内宣生²³、長嶋正實²³

所 属 ¹鹿児島医療センター小児科、²あいち小児保健医療総合センター循環器科、³大垣市民病院第2
小児科、⁴日本大学医学部附属板橋病院小児科、⁵筑波大学医学医療系・小児内科学、⁶大阪大学
大学院医学系研究科小児科学、⁷千葉県循環器病センター小児科、⁸済生会横浜市東部病院小児
科、⁹東京医科歯科大学小児科、¹⁰医療法人社団永泉会曙町クリニック、¹¹富山大学大学院医学
薬学研究部小児科、¹²埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科、¹³国立循環器病研究センター
分子生物学部、¹⁴鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野、¹⁵金沢大学医薬保健研究域
医学系小児科学講座、¹⁶藤田保健衛生大学大学院保健学研究科、¹⁷大濠こどもクリニック小児
科・心臓小児科、¹⁸沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児循環器内科¹⁹長崎大学
大学院医歯薬学総合研究科、²⁰女子栄養大学疫学・生物統計学研究室、²¹国立保健医療科学院、
保健・医療・福祉サービス研究分野、²²滋賀大学呼吸循環器内科、²³愛知県済生会リハビリテー
ション病院

研究要旨

【目的】小児期心筋症の学校心臓検診（心検）時の心電図・心エコー抽出基準とガイドライン作成の
ため、小児期肥大型心筋症（HCM）の臨床的特徴を把握し、今後のガイドライン策定に寄与するこ
と。【対象と方法】本研究班で収集した HCM 患児について下記情報を収集した；心筋症名、性、生
年月、初診年月、最終年月、基礎疾患、合併症、発見の契機、家族歴、身体所見、症状、薬物療法
（薬剤名および使用量）、非薬物療法、遺伝学的検査、安静時心電図所見、心エコー検査所見、およ
び予後。【結果】全国 16 施設から 135 例の報告があった。このうち、20 歳以上の 1 例を除いた 134
例で解析を行った。特発性 96 例、症候性（基礎疾患があるもの）38 例であった。特発性のうち 57%
は心検で診断されていた。予後が判明している 125 例のうち、死亡 2 例、心移植 2 例、院外心停止
（OHCA）後 12 例、移植待機中 1 例であった。死亡/心移植/OHCA 例総数は 17 例、全体の 13.6%であ
った。死亡/OHCA/移植/ICD ありを従属因子として risk factor(s) を検討すると、特発性群では初診
時既に症状出現していること ($P<0.001$)、総心筋厚（中隔+後壁厚）の大きいこと ($P=0.001$) が独立
した有意な予測因子であった。心検抽出は予後を改善する傾向にあった ($P=0.09$) が、有意なレベル
ではなかった。症候性群では有意な予測因子はなかった。【結論】特発性の HCM では心検で 57%が
診断されている。現時点では心検抽出群の予後が心検抽出以外群の予後より有意に良好なレベルま
でに至っていない。早期診断、早期介入が行われれば予後改善に寄与すると考えられた。

A. 研究目的

現在の小児期肥大型心筋症 (HCM)の診断は成人の基準に準拠している¹⁾。小児基準として健常小児の心臓超音波所見の SD-score >2 が提唱された²⁾が 10 万人あたり 2500 人抽出される。正確な頻度は不明だが、小児期 HCM の頻度は 10 万人あたり 2.9 人と推測されている³⁾。抽出には evidence に基づいた適切な値が必要である。本研究の目的は、多数例の健常児と心筋症患者の心電図・心臓超音波データに基づいた小児期心筋症の診断基準、遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成を世界に先駆けて作ることにある。

日本においては、心検がある⁴⁾。早期診断、早期介入により予後改善が図れる可能性が高い。

本研究の目的は、小児期心筋症の心検時の心電図・心エコー抽出基準とガイドライン作成のため、小児期 HCM の臨床的特徴を把握し、今後のガイドライン策定に寄与することである。

B. 研究方法

研究に参加している施設から 2005 年 1 月以降に受診歴のある小児期 HCM の患者について下記項目について情報収集し、解析を行った。

1. 情報収集項目

- (1) 心筋症名、基礎疾患の有無、合併症の有無、新規に付与された施設内番号、生年月、診断年月、最終受診年月、
- (2) 発見の契機 (心検、症状受診、家族検診、その他)
- (3) 家族歴 (心筋症、突然死、心疾患の家族歴の有無とその内容)
- (4) 身体所見 (初診時、現在の身長、体重、心拍数、血圧)
- (5) 症状の有無と内容
- (6) 薬物療法の有無 (薬物名と服用量)
- (7) 非薬物療法の有無
- (8) 遺伝学的検査の有無と結果
- (9) 安静時心電図所見 (初診時、小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年時)

(10) 心エコー検査所見 (初診時、小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年時)

(11) 予後 (死亡、心移植、心停止の有無、心停止があった場合、脳機能カテゴリーの記載)

2. 脳機能カテゴリー (Cerebral Performance Categories; CPC)

予後の検討には院外心停止 (out-of-hospital cardiac arrest; OHCA) も用いた。OHCA の CPC は下記の通り消防庁の記載方式に準じた。

(1) CPC1: 機能良好意識は清明、普通の生活ができ、労働が可能である。障害があるが軽度の構音障害、脳神経障害、不完全麻痺などの軽い神経障害あるいは精神障害まで

(2) CPC2: 中等度障害意識あり。保護された状況でパートタイムの仕事ができ、介助なしに着替え、旅行、炊事などの日常生活ができる。片麻痺、痙攣失調、構音障害、嚥下障害、記憶力障害、精神障害など

(3) CPC3: 高度障害意識あり。脳の障害により、日常生活に介助を必要とする。少なくとも認識力は低下している。高度な記憶力障害や痴呆、Looked症候群のように目でのみ意思表示ができるなど

(4) CPC4: 昏睡昏睡、植物状態。意識レベルは低下、認識力欠如、周囲との会話や精神的交流も欠如

(5) CPC5: 死亡、若しくは脳死

3. 統計学的解析

予後の解析は回帰分析を用いた。特発性、症候性別に検討した。単回帰分析において、OHCA、移植、死亡、ICD ありのいずれかの存在を予後不良因子 (従属因子)、初診時年齢、性、心筋症家族歴、診断前の症状出現の有無、心検時診断の有無、心臓超音波での心筋厚 (心室中隔厚+左室後壁厚) を独立因子とした。単回帰分析で $P<0.10$ であった独立因子について重回帰分析を行った。最終的に $P<0.05$ を統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

全国16施設から135例の報告があった。このうち、20歳以上の1例を除いた134例で解析を行った。

1. 診断年齢、診断契機

特発性96例、症候性(基礎疾患があるもの)38例であった。基礎疾患例ではNoonan症候群が最も多く17例、Danon病4例、Leopard症候群3例が主な疾患であった。

特発性、症候性の診断時年齢、診断契機(心検時診断、心検時以外診断)は図1の通りであった。特発性96例のうち心検時診断群(55例、57%)では中学1年の心検時と考えられる12/13歳時にピークがあり、小学1年時(6/7歳)、小学4年時(9/10歳)、高校1年時(15/16歳)にも小さなピークが見られ、多くは中学1年で診断されていた。心検以外の診断群では0歳時にピークがあった。症候性の場合、心検時以外の診断例が多く、0歳にピークがあった。

2. 観察期間

特発性の経過観察期間(中央値、25/75パーセンタイル値)は6.4年(3.6/12.5年)、症候性は10.5年(4.4/19.0年)であった。

3. 家族歴

心筋症の家族歴の有無については、特発性96例中25例(26%)に認め、HCMが23例、DCMが2例であった。症候性36例では6例(17%)に認め、うちHCMが4例、DCMが2例であった。

心臓突然死の家族歴の有無については、特発性8例(8%)に認め、症候性では認めなかった。

4. 遺伝学的検査

特発性22例(23%)、症候性12例(32%)、計134例中34例(25%)に行われ、変異が確定された例は特発性17例(77%)、症候性11例(92%)であった。

5. 薬物療法

薬物療法の内容が記載された114例中、β遮断剤が73例、Cibenzolineが20例、利尿薬が14例、ACE阻害薬が13例、Angiotensin II受容体拮抗薬(ARB)が5例に使用されていた。

β遮断剤の中では、Carvedilol(30例、平均投与量0.24 mg/kg/day)、Propranolol(20例、平均投与量3.7 mg/kg/day)、Bisoprolol(13例、平均投与量0.12 mg/kg/day)、Atenolol(4例、平均投与量1.26 mg/kg/day)等が用いられていた。

6. 非薬物療法

非薬物療法は21例に行われていた。ICD5例、左室流出路形成術4例(うち+ICD1例、+僧帽弁置換術実施1例)、補助人工心臓3例、右室流出路形成2例、心臓再同期療法機能付きICD2例、不整脈に対するカテーテルアブレーション2例、Konno手術+ペースメーカー植込術1例、等であった。

7. 予後

予後が判明している125例(特発性88例、症候性37例)のうち、死亡2例、心移植2例、OHCA後12例(うちCPC5が7名、CPC1が2名、不明1名)、移植待機中1例であった。死亡/心移植/OHCA例総数は17例(特発性10例、症候性7例)、頻度は全体で13.6%(特発性11.4%、症候性18.9%)であった。これにICDを加えた死亡/心移植/OHCA/ICD例総数は20例(特発性13例、症候性7例)、頻度は全体で16.0%(特発性14.8%、症候性18.9%)であった。

死亡/OHCA/移植/ICDありを従属因子として重回帰分析でrisk factor(s)を検討すると、特発性では初診時既に症状出現($P=0.001$)、総心筋厚(中隔+後壁厚)($P=0.001$)が有意な予測因子

であった (表 1)。心検抽出は予後を改善する傾向にあったが ($P=0.09$)、有意ではなかった。症候性では、有意な予測因子はなかった。

D. 考察

心筋症の予後、特に HCM の予後は改善してきているが⁵⁾、予後不良の患児が多数存在する⁶⁾。Maron らは 1992~2013 年の 7~29 歳の HCM の予後について、死亡、移植、院外心停止を含めた頻度は 474 例中 50 例 (11%)、他に 1 次・2 次予防としての ICD あり例が 31 例 (7%) あったと報告している⁷⁾。本報告での予後は米国での予後と同等と考えられる。

日本には小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の全児童生徒を対象とした心検があり、QT 延長症候群等の不整脈疾患では症状出現以前に診断され、適切な指導を受けることによって予後改善に寄与していることが報告されている⁸⁾。現時点では心検抽出群の予後は心検抽出以外群の予後よりいい傾向にある ($P=0.09$) が有意差を認めるまでに至っていない。小児期心筋症を早期に抽出/診断できる基準があり、また適切な生活指導や適切な治療も早期に導入できれば心臓突然死や心肺停止による脳機能障害を予防できると考えられる。

E. 結論

特発性の HCM では心検で 57%が診断されている。現時点では心検抽出群の予後が心検抽出以外群の予後より有意に良好なレベルまでに至っていない。早期診断、早期介入が行われれば、予後改善に寄与すると考えられた。

**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。**

参考文献

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*,

2011;124(24):2761-96.

2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2014;35(39):2733-79.
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. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J*. 2016;37:2490-2497.
5. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How Hypertrophic Cardiomyopathy Became a Contemporary Treatable Genetic Disease With Low Mortality: Shaped by 50 Years of Clinical Research and Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1:98-105.
6. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2302-10.
7. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83-99.
8. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, et al. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014;7:107-12

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. 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. 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

[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

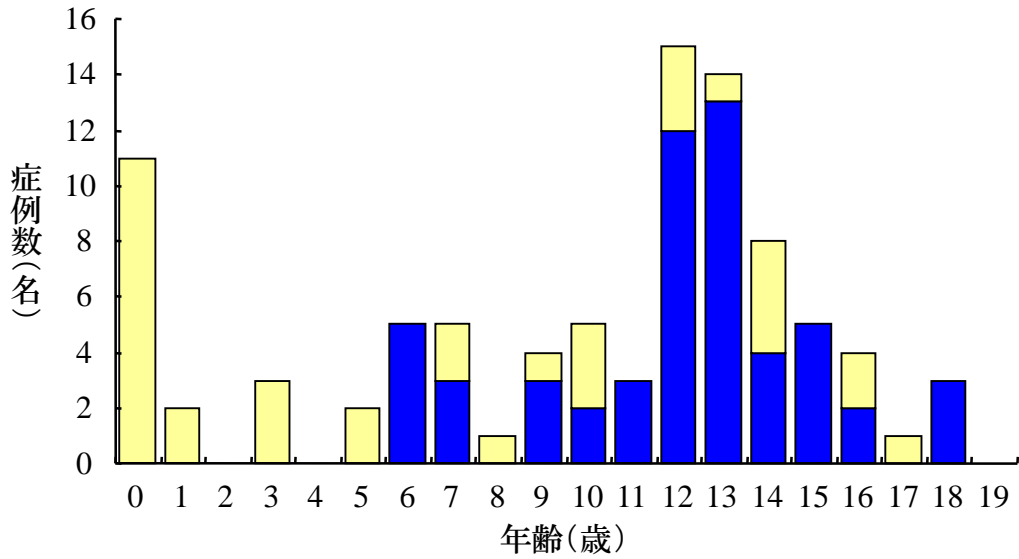
- Controlled Trial. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.25, Osaka.
2. 野村 裕一, 吉永 正夫, 関 俊二, 樋木 大祐, 上野 健太郎, 田中 裕治, 益田 君教, 西畠 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. The 82nd Annual 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. 健康乳児および 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

図1. 肥大型心筋症の診断年齢

a. 特発性



b. 症候性

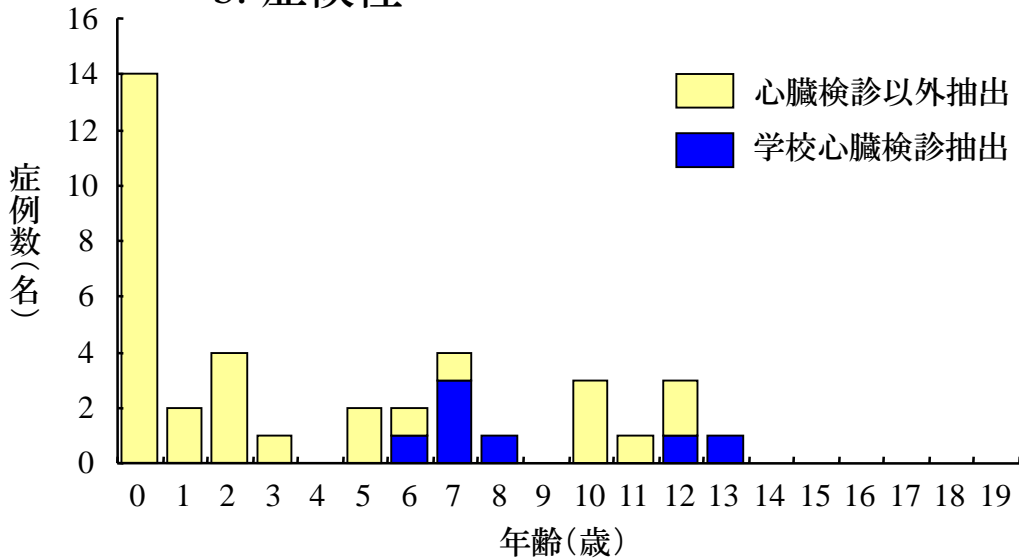


表1. 特発性心筋症の risk factors

	単回帰分析						重回帰分析					
	係数	SE ^a	β^b	t 値	P 値	95%CI ^c	係数	SE	β	t 値	P 値	95%CI
初診時年齢	0.001	0.008	0.017	0.0158	0.88	-0.014 ~ 0.016						
性	0.095	0.078	0.13	1.216	0.23	-0.060 ~ 0.250						
心検抽出	-0.137	0.079	-0.187	-1.732	0.09	-0.295 ~ 0.020	-0.136	0.079	-0.175	-1.726	0.089	-0.294 ~ 0.021
心筋症家族歴	0.157	0.368	0.047	0.426	0.67	-0.525 ~ 0.888						
症状既往	0.425	0.091	0.462	4.864	<0.001	0.245 ~ 0.606	0.408	0.097	0.421	4.19	<0.001	0.214 ~ 0.603
総心筋厚 ^d	0.011	0.003	0.349	3.07	0.003	0.004 ~ 0.018	0.011	0.003	0.353	3.532	0.001	0.005 ~ 0.017

a; 標準誤差、b; 標準偏回帰係数、c; 95%信頼限界（下限～上限）、d; 心室中隔厚+左室後壁厚

表2. 症候性心筋症の risk factors

	単回帰分析					
	係数	SE ^a	β^b	t 値	P 値	95%CI ^c
初診時年齢	0.022	0.014	0.248	1.518	0.14	-0.007 ~ 0.050
性	0.095	0.078	0.13	1.216	0.23	-0.060 ~ 0.25
心検抽出	0.172	0.177	0.162	0.971	0.34	-0.188 ~ 0.532
症状既往	0.295	0.161	0.295	1.828	0.08	-0.033 ~ 0.623
総心筋厚 ^d	0.009	0.008	0.197	1.084	0.287	-0.008 ~ 0.026

a; 標準誤差、b; 標準偏回帰係数、c; 95%信頼限界（下限～上限）、d; 心室中隔厚+左室後壁厚

症候性心筋症群では心筋症家族歴のあった例は0例のため解析していない

QRS 加算波高基準による肥大型心筋症の抽出基準に関する検討

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。【対象と方法】[1] QRS 波高基準値の作成；基礎疾患・不整脈・ST/T 波異常を有する例を除外した小学 1 年 16,773 名、中学 1 年 18,126 名、高校 1 年 13,502 名、計 48,401 名の心電図を使用した。学校心臓検診 (心検) 時の HCM の抽出頻度は数万人に 1 人と推測されており、5000 人に 1 人の抽出基準 (平均値 + 3.5401 x 標準偏差) 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 (V_2 の R 波と S 波の加算値)、6) V_3 基準 (V_3 の R 波と S 波の加算値)、7) V_4 基準 (V_4 の R 波と S 波の加算値) も検討した。[2] HCM 症例での抽出率；本研究で収集した HCM 症例の小学 1 年 34 名、中学 1 年 68 名、高校 1 年時 64 名、計 166 名の心電図で上記 5000 人に 1 人の割合で抽出可能な例数を学年別、性別に検討した。また、現在利用されている心検における抽出基準 (Q 波、ST 部分、T 波) で抽出可能か検討した。【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] 上記 1) から 7) の抽出の小学・中学・高校全てでの感度はそれぞれ 22.3%、18.7%、44.0%、59.0%、40.4%、47.6%、39.8% であり、Cornell 基準と V_3 基準が高い感度を有していた。特異度は全て 99.8% であった。【結論】従来の基準だけでなく波高基準を加えることにより、自動診断が可能であると考えられた。

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少ない^{1,2)}。

HCM の心電図抽出には異常 Q 波、ST/T 波異常や QRS 波高の高電位で抽出されていると考えられる。現在用いられている QRS 波高の高電

位基準である Sokolow-Lyon Criterion (SV_1+RV_5 または SV_1+RV_6)³⁾では抽出できないことが多い。そこで、小児 HCM 肥大基準として発表されている $RaVL+SV_2$ 値²⁾、他に左室肥大として知られる Cornell 基準 ($RaVL+SV_3$)⁴⁾と心室中隔の飛行を反映すると考えられる V_2 基準 (V_2 の R 波と S 波の加算値)、 V_3 基準 (V_3 の R 波と S 波の加算値)、 V_4 基準 (V_4 の R 波と S 波の加算値)

の基準値の作成と、本研究班で収集した心電図での感度、特異度を検討した。

B. 研究方法

[1] 基準値の作成

小学1年生16,773名(男子8350名、女子8423名)、中学1年生18,126名(男子8943名、女子9183名)、高校1年生13,502名(男子6477名、女子7025名)、計48,401名の心電図を使用した。本稿では、基礎疾患・不整脈・ST/T波異常を有する例を除外した小学1年生男子8350名の心電図を用いた。HCMの正確な頻度はわかっていないが、10万人当たり2.9人と推測されており⁶⁾、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) $SV_1 + RV_5$ 、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(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

本研究で収集されたHCM患児173名の心電図を用いた。これらのうち、WPW症候群4名、完全脚ブロック2名、pacemaker心電図1名の計7名の心電図は波高値を測定しなかった。残り166名(小学1年男子19名、女子15名、中学1年男子41名、女子27名、高校1年男子38名、女子26名)の心電図で検討した。症例数を増やすために各学年の±1学年のものも含めた。

Q波、ST部分、T波の抽出基準(Q/ST/T基準)については、日本小児循環器学会 学校心臓検診二次検診対象者抽出のガイドライン⁵⁾に基づいた。

(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] 基準値の作成と母集団での頻度

学年別、性別の5000名に1人抽出する基準値(表1-1)と抽出基準作成に用いた健常者からの抽出数(表1-2)は表の通りであった。

[2] HCM患児の心電図所見

HCM患児心電図における学年別・性別の各基準での抽出数(表2-1)と抽出感度(表2-2)を表に示した。Cornell基準と V_3 基準が高い感度を示していた。特異度は全て99.8%であった。

166名のうち、Q波、ST部分、T波の抽出基準で抽出できるのは128名であった。Q波、ST部分、T波所見のない残り38名についてQRS波高基準で抽出できるか検討を行うと表3-1の通りであった。この群でもCornell基準と V_3 基準が高い感度を示していた(表3-2)。Cornell基準と V_3 基準の両者を用いると38名中28名(74%)が波高基準で抽出可能であった。

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。

健常児の心電図所見に基づいた小児期HCM抽出基準値についても現在まで作成あるいは応用されたものはない。今回の検討から、Cornell基準と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 V_3 基準の採用により、波高基準による抽出が可能と考えられた。

今回の心電図は既にHCMと診断された患児の心電図であり、Q波、ST部分、T波所見がなくても、医師の判断により抽出されたものと考えられる。Q/ST/T基準がない場合でも、新しい波高基準を加えることにより、より精度の高い抽出が可能になると考えられた。

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。HCM 抽出のための波高基準として Cornell 基準と V₃ 基準は有効と考えられた。

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。

参考文献

1. Lakdawala NK1, Thune JJ, Maron BJ, et al. Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108(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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 馬場國藏、浅井利夫、北田実男、他。学校心臓検診 二次検診対象者抽出のガイドライン (2006 年改訂) — 一時検診の所見から —。日本小児循環器学会誌。2006;22:503-513

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.
4. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. *Eur J Pediatr.* 2016;175(12):1921-1926.
5. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016;37(31):2490-2497.
6. Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M. Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia. *Pediatr Int.* 2015;57(4):716-8.

[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。小児生活習慣病対策と先制医療。日本小児科医会会報、2017;54:67-68.
3. 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

4. 吉永正夫. 他科への手紙：小児科→学校心臓検診委員の先生. 日本医事新報、2016; 4829:47.
5. 吉永正夫. 学校心臓検診. 小児科診療、2016;79(11):1495-1499.

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
11. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
12. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura N, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
13. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Sato S, Tauchi N, Nagashima M. Cumulative risk of symptoms in pediatric patients with long QT syndrome (LQTS) who were diagnosed by school-based screening programs in Japan. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2015, London, 2015.8.30

[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, 榎木 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
 7. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第 81 回日本循環器学会学術集会, 平成 29 年 3 月 19 日, 金沢
 8. Yoshinaga M, Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第 81 回日本循環器学会学術集会, 平成 29 年 3 月 17 日, 金沢
 9. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 長嶋正實, 佐藤誠一, 畑忠善, 堀米仁志, 田内宣生, 西原榮起, 市田蒔子, 大野聖子, 住友直方, 岩本眞理. 1 か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか. 第 121 回日本循環器学会九州地方会, 平成 28 年 12 月 3 日, 鹿児島
 10. 吉永正夫, 小児遺伝性不整脈について. 第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議, 平成 28 年 9 月 30 日, 西別府病院, 別府市
 11. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 長嶋正實, 佐藤誠一, 畑忠善, 堀米仁志, 田内宣生, 西原榮起, 市田蒔子, 大野聖子, 住友直方, Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会, 平成 28 年 7 月 17 日, 札幌
 12. 吉永正夫, 堀米仁志, 住友直方, 長嶋正實, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 岩本眞理, 泉田直己, 阿部克己, 緒方裕光, 高橋秀人. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた小児期肥大型心筋症の心電図抽出基準に関する検討. 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 8 日, 東京
 13. 吉永正夫, 『パネルディスカッション 6 学校心臓検診の意義: 各心疾患毎のアウトカムから探る』 QT 延長症候群. 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 7 日, 東京
 14. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 長嶋正實, 佐藤誠一, 畑忠善, 堀米仁志, 住友直方, 白石裕比湖, 野村裕一, 田内宣生, 西原榮起, 市田蒔子, 大野聖子. 1 か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 6 日, 東京
 15. 吉永正夫, 九町 木綿, 西畠 信, 緒方 裕光, 野村 裕一. Prevalence of Children and Adolescents with Long QT Syndrome According to the Criteria of the HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement. 第 80 回日本循環器学会学術集会, 平成 28 年 3 月 18 日, 仙台
 16. 田中裕治, 吉永正夫, 佐川浩一. 感染性心内膜炎治療中に偽胆石を疑われ, 対処に難渋した僧房弁人工弁置換術後の 1 例. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 27 年 7 月 18 日, 東京
 17. 岩本眞理, 長嶋正實, 吉永正夫, 住友直方. 学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 27 年 7 月 17 日, 東京
 18. 野村裕一, 吉永正夫, 上野 健太郎, 江口 太助,

- 益田 君教, 田中 裕治, 西畠 信. 学校心臓検診の自動解析正常で医師判読により二次検診へスクリーニングされた心電図の検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 27 年 7 月 16 日、東京
19. 榎木大輔, 吉永正夫, 福重寿郎. 学校心臓検診での QT 短縮症候群スクリーニングに関する検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 27 年 7 月 16 日、東京
20. 吉永正夫, 小川結実, 山下 和, 潤田 心, 佐藤龍一, 平林雅子, 石川司朗, 志田正典, 星子浄水, 持永俊一, 西原重剛, 嶋田 丞, 高村一志, 本庄 茂, 我那覇 仁, 砂川 信, 半井都枝子. 九州地区における小児期院外突然死の状況. 第 8 回蘇生科学シンポジウム、平成 27 年 6 月 4 日、富山
21. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Hoshino K, Iwamoto M, Shiono J, Sato S, Kucho Y, Tauchi N, Nagashima M. Risk assessment of pediatric patients with long QT syndrome who were diagnosed by the screening program in Japan. 第 79 回日本循環器学会学術集会、平成 27 年 4 月 24 日、大阪
22. 吉永正夫, 石川司朗, 志田正典, 星子浄水, 持永俊一, 西原重剛, 高村一志, 本庄 茂, 我那覇仁. 九州地区における乳児・小児・思春期の院外心停止の状況に関する調査成績. 第 118 回日本小児科学会学術集会、平成 27 年 4 月 17 日、大阪.

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 1-1 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

									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

5 表 2-1 学年別・性別の各基準での抽出数

群	N	SV1+RV5	SV1+RV6	RaVL+SV2	RaVL+SV3	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)
小学1年男子	19	4	2	7	9	7	10	10
小学1年女子	15	3	2	8	8	5	7	5
中学1年男子	41	8	6	13	22	15	21	16
中学1年女子	27	9	9	17	22	12	9	10
高校1年男子	38	5	5	13	18	14	20	13
高校1年女子	26	8	7	15	19	14	12	12
計	166	37	31	73	98	67	79	66

表 2-2 学年別・性別の各基準での抽出感度 (%)

群	N	SV1+RV5	SV1+RV6	RaVL+SV2	RaVL+SV3	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)
小学1年男子	19	21.1	10.5	36.8	47.4	36.8	52.6	52.6
小学1年女子	15	20.0	13.3	53.3	53.3	33.3	46.7	33.3
中学1年男子	41	19.5	14.6	31.7	53.7	36.6	51.2	39.0
中学1年女子	27	33.3	33.3	63.0	81.5	44.4	33.3	37.0
高校1年男子	38	13.2	13.2	34.2	47.4	36.8	52.6	34.2
高校1年女子	26	30.8	26.9	57.7	73.1	53.8	46.2	46.2
計	166	22.3	18.7	44.0	59.0	40.4	47.6	39.8

表3-1 学年別・性別の各基準での抽出数 (Q/ST/T波所見のない例)

群	N	SV1+RV5	SV1+RV6	RaVL+SV2	RaVL+SV3	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)
小学1年男子	10	1	1	4	5	2	5	5
小学1年女子	5	1	0	2	3	1	2	3
中学1年男子	9	2	1	3	4	4	5	1
中学1年女子	4	1	1	3	4	1	1	0
高校1年男子	7	0	0	1	2	3	3	1
高校1年女子	3	0	0	2	3	3	3	3
計	38	5	3	15	21	14	19	13

表3-2 学年別・性別の各基準での抽出感度 (Q/ST/T波所見のない例)

群	N	SV1+RV5	SV1+RV6	RaVL+SV2	RaVL+SV3	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)
小学1年男子	10	11.1	11.1	33.3	44.4	20.0	50.0	50.0
小学1年女子	5	20.0	0	40.0	60.0	20.0	40.0	60.0
中学1年男子	9	22.2	11.1	33.3	44.4	44.4	55.6	11.1
中学1年女子	4	25.0	25.0	75.0	100.0	25.0	25.0	0
高校1年男子	7	0	0	14.3	28.6	42.9	42.9	14.3
高校1年女子	3	0	0	66.7	100	100	100	100
計	38	13.5	8.1	37.8	54.1	36.8	50.0	34.2

平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を
反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』
（総合）研究報告書

小児期の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹⁾

研究分担者・研究協力者

西原栄起²⁾、太田邦雄³⁾、斎藤剛克³⁾、畑 忠善⁴⁾、阿部勝巳⁵⁾、立野 滋⁶⁾、
野村裕一⁷⁾、堀米仁志⁸⁾、岩本眞理⁹⁾、市田露子¹⁰⁾、廣野恵一¹⁰⁾、櫛木大祐¹¹⁾、
佐藤誠一¹²⁾、田内宣生¹³⁾、長嶋正實¹³⁾

所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター、²⁾大垣市民病院、³⁾金沢大学医薬保健研究域医学系、
⁴⁾藤田保健衛生大学大学院保健学研究科、⁵⁾公益財団法人東京都予防医学協会、⁶⁾千葉県
循環器センター、⁷⁾鹿児島市立病院、⁸⁾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、⁹⁾済生会横浜市東部病院こどもセンター小児科、¹⁰⁾富山大学大学院医
学薬学研究部、¹¹⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科、¹²⁾沖縄県立南部医療センター・
こども医療センター、¹³⁾愛知県済生会リハビリテーション病院

研究要旨

【目的】多数例の健常児と心筋症患者の心電図・心臓超音波データに基づいた小児期心筋症の診断
基準、遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に向けて、健常児における心臓超音波所見
の基準値を作成すること。本稿では小児期の心臓超音波所見の基準値を作成することを目的とした。

【対象と方法】学校心臓検診での抽出を主目的にしているので、小学 1 年（6 歳）、中学 1 年（12 歳）、
高校 1 年（15 歳）の児童生徒を対象にした。心臓超音波測定法は American Society of Echocardiography
および European Association of Cardiovascular Imaging の勧告に基づいて行った。各計測は 5 回行い、
中央 3 計測値の平均値を採用した。収縮能（左室収縮/拡張末期径、駆出率、短縮率）、拡張能（左室・
右室流入血流）、弁輪移動速度、心筋情報（心室中隔厚、左室後壁厚）、血流速度（左室・右室流出路血
流速度）、径測定（左房径、右室径、下大静脈径、大動脈径）、弁逆流の有無（僧帽弁、三尖弁、大動脈
弁、肺動脈弁）、三尖弁逆流速度（ある場合）について計測した。

【結果】計 626 名の参加を得た。左室拡張末期径および左室収縮末期径は年齢と共に大きくなって
いくが、駆出率（Pombo 法）、短縮率の平均値は小学校 1 年、中学校 1 年、高校 1 年で男女ともほぼ
同様の値であった。心室中隔厚、左室後壁厚は小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年と学年が上がるごと
に有意に厚くなっていた。【結論】疾患頻度を念頭においた抽出基準および診断基準を作成すること
により、ガイドライン作成に大きく寄与すると考えられる。

A. 研究目的

2004～2009 年に行われた調査においては、日
本の 7～15 歳の学童の院外心停止 Out-of-
hospital cardiac arrest (OHCA) 58 例のうち心筋症
が 16 例（28%）を占めている¹⁾。消防庁データ

によると、2012 年の小・中・高校生にあたる 6
～17 歳の心原性の院外心停止例 165 例のうち
117 例が死亡している。心筋症が 28% 占めると
仮定すると、毎年 46 例の OHCA、33 例の死亡
が起きていることになる。日本には学校心臓検

診（心検）があり²⁾、抽出/診断基準、診療ガイドラインが整備されれば心筋症の心臓突然死予防も可能と考えられる。

現在の小児期心筋症の診断は成人の基準に準拠している³⁾。小児基準として健常小児の心臓超音波所見の SD-score >2 が提唱された⁴⁾が 10 万人あたり 2500 人抽出される。正確な頻度は不明だが、小児期の肥大型心筋症 (HCM) の頻度は 10 万人あたり 2.9 人と推測されている⁵⁾。抽出には evidence に基づいた適切な値が必要である。本研究の目的は、多数例の健常児と心筋症患児の心電図・心臓超音波データに基づいた小児期心筋症の診断基準、遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成を世界に先駆けて作ることにある。

B. 研究方法

1. 対象

本研究に参加する研究者の所属する病院で行う心臓超音波検査に参加する小学 1 年（6 歳）、中学 1 年（12 歳）、高校 1 年（15 歳）の児童生徒を対象にした。

2. 心臓超音波測定法の統一

心臓超音波測定法を統一するため、研究分担者の一人 (S.S.) が American Society of Echocardiography および European Association of Cardiovascular Imaging の勧告⁶⁾に基づき測定法について解説書を作成し、研究者全員に配布した^{7,8)}。各計測は 5 回行い、中央 3 計測値の平均値を採用した。

3. 計測項目について

下記項目について計測を行った。

- (1) 収縮能；左室収縮/拡張末期径、駆出率 (M モード法：Pombo 法、modified Simpson 法)、短縮率 (FS)
- (2) 拡張能；左室・右室流入血流 (E/A, DT, IRT)、弁輪移動速度 (中隔側・側壁側：四腔断面像)
- (3) 心筋情報；壁厚（心室中隔、左室後壁）
- (4) 血流速度；左室・右室流出路血流速度（基本は PW 法、2m/sec を越える場合には CW 法）

(5) 径測定；左房径、右室径、下大静脈径、大動脈径

(6) 弁逆流の有無（僧帽弁、三尖弁、大動脈弁、肺動脈弁）、三尖弁逆流速度（ある場合）

4. 心臓超音波データに与える身体値の影響

心臓超音波データに与える身体値の影響を調べるため、心臓超音波データを従属因子、身体値（身長、body mass index (BMI)、収縮期血圧、心拍数）を独立因子として重回帰分析を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

1. 参加者数

平成 26～28 年の 3 年間で計 628 名の参加をえた。うち 5 名は統計から除外した。除外例は BMI 33.3 (肥満学会肥満分類 2 度)、BMI 36.7 (同 3 度)、大動脈狭窄および逆流（軽度）例、大動脈二尖弁、心筋緻密化障害（疑い）例であった。

2. 心臓超音波各所見

(1) 左室機能

左室拡張末期容積および左室収縮末期容積は年齢と共に大きくなっていくが（表 1）、Pombo 法における駆出率は小 1・中 1・高 1 の男女とも平均 75%であった。短縮率の平均値も小 1・中 1・高 1 の男女とも 37～39%であった。

左室機能は種々の心疾患で使用されるため、抽出基準としては 98 パーセントイル値または -2SD 値が妥当と考えられる。統計学的に統計学的に 50 人に 1 人、100 人に 1 人、200 人に 1 人

の頻度で収縮能低下を抽出するための基準値（暫定値）を算出した（表2）。

(2) 心筋厚

小学1年では心室中隔厚のみに性差を認め ($P=0.004$)、中学1年生では性差を認めなかった。高校1年では心室中隔厚、左室後壁厚ともに性差を認めた (それぞれ $P=0.002$, $P<0.001$)。

男子では小・中学生間、中・高校生間で心室中隔厚、左室後壁厚ともに有意に (いずれも $P<0.001$) 厚くなっていた。女子では小・中学生間にのみ、心室中隔厚、左室後壁厚ともに有意差 ($P<0.001$) を認めたが、中・高校生間では有意差を認めなかった。

肥大型心筋症の頻度が100,000人に2.9人程度と推定されている⁹⁾ため、統計学的に1000人に1人、5000人に1人、100,000人に1人の頻度で心筋肥厚を抽出するための基準値（暫定値）を算出した（表3）。

(3) 心臓超音波データに与える身体値の影響

心臓超音波データに与える身長、BMI、収縮期血圧、心拍数の影響を学年別、性別に検討した（表4）。収縮末期径は小学生男女、中学生男子において身長、BMIに影響されていた。駆出率、短縮率は小学生男子以外は身体値に影響されていなかった。心筋厚は身長あるいはBMIのいずれかの影響を受けていた。

D. 考察

1. 心臓超音波各所見

(1) 左室機能

小児期後天性心不全の代表的疾患である拡張型心筋症を抽出するための左室機能として、駆出率、収縮率は簡単に得られる必要な指標である。左室径は年齢と共に大きくなっていくが、駆出率 (Pombo法) および短縮率は小1・中1・高1の男女とも平均値はほぼ同様な値であった。小児期の左室収縮能の低下指標の一つとしての駆出率の抽出基準は、成人領域の40~50%ではなく、60%が妥当と考えられた。

(2) 心筋厚

肥大型心筋症の頻度が数万人にひとりであること、心室中隔厚と左室後壁厚はほぼ同一の厚さであることを考えると、経過観察のためのスクリーニング値としては小学1年生で9mm程度、中学1年生で11mm程度、高校1年で12mm程度が妥当と考えられた。

心筋厚については、身長あるいはBMIについて考慮すべきか検討する必要がある。

(3) その他の指標

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

E. 結論

疾患頻度を念頭においた抽出基準および診断基準を作成することにより、ガイドライン作成に大きく寄与すると考えられる。

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。

参考文献

1. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, et al. Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools. *Circ J.* 2014;78(3):701-7.
2. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016 Mar 29. pii: ehw072. [Epub ahead of print]
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2011;124(24):2761-96.
4. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of

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

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- 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).
- 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.
- 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.

- Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shiraiishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. *Eur J Pediatr*, 2016;175(12):1921-1926.
- Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR expert consensus statement. *Eur Heart J*. 2016;37(31):2490-2497.
- Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M. Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia. *Pediatr Int*. 2015;57(4):716-8.

[和文]

- 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.
- 吉永正夫. 小児生活習慣病対策と先制医療. *日本小児科医会会報*, 2017;54:67-68.
- 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
- 吉永正夫. 他科への手紙: 小児科→学校心臓検診委員の先生. *日本医事新報*, 2016;4829:47.
- 吉永正夫. 学校心臓検診. *小児科診療*, 2016;79(11):1495-1499.

2. 学会発表

[国際学会]

- 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
- 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. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
 12. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura N, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
 13. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Sato S, Tauchi N, Nagashima M. Cumulative risk of symptoms in pediatric patients with long QT syndrome (LQTS) who were diagnosed by school-based screening programs in Japan. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2015, London, 2015.8.30

[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, 櫛木 大祐, 上野 健太郎, 田中 裕治, 益田 君教, 西嶋 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
 7. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第81回日本循環器学会学術集会, 平成29年3月19日, 金沢
 8. Yoshinaga M, Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第81回日本循環器学会学術集会, 平成29年3月17日, 金沢
 9. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 長嶋正實, 佐藤誠一, 畑忠善, 堀米仁志, 田内宣生, 西原栄起, 市田路子, 大野聖子, 住友直方, 岩本眞理. 1か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか. 第121回日本循環器学会九州地方会, 平成28年12月3日, 鹿児島
 10. 吉永正夫, 小児遺伝性不整脈について. 第1回平成28年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議, 平成28年9月30日, 西別府病院, 別府市
 11. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 長嶋正實, 佐藤誠一, 畑忠善, 堀米仁志, 田内宣生, 西原栄起, 市田路子, 大野聖子, 住友直方, Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第63回日本不整脈心電学会, 平成28年7月17日, 札幌
 12. 吉永正夫, 堀米仁志, 住友直方, 長嶋正實, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 岩本眞理, 泉田直己, 阿部克己, 緒方裕光, 高橋秀人. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた小児期肥大型心筋症の心電図抽出基準に関する検討. 52回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成28年7月8日, 東京
 13. 吉永正夫, 『パネルディスカッション6 学校心臓検診の意義: 各心疾患毎のアウトカムから探る』 QT延長症候群. 52回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成28年7月7日, 東京
 14. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 長嶋正實, 佐藤誠一, 畑忠善, 堀米仁志, 住友直方, 白石裕比湖, 野村裕一, 田内宣生, 西原栄起, 市田路子, 大野聖子. 1か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成28年7月6日, 東京
 15. 吉永正夫, 九町木綿, 西島信, 緒方裕光, 野村裕一. Prevalence of Children and Adolescents with Long QT Syndrome According to the Criteria of the HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement. 第80回日本循環器学会学術集会, 平成28年3月18日, 仙台
 16. 田中裕治, 吉永正夫, 佐川浩一. 感染性心内膜炎治療中に偽胆石を疑われ, 対処に難渋した僧房弁人工弁置換術後の1例. 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成27年7月18日, 東京
 17. 岩本眞理, 長嶋正實, 吉永正夫, 住友直方. 学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について. 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成27年7月17日, 東京
 18. 野村裕一, 吉永正夫, 上野健太郎, 江口太助, 益田君教, 田中裕治, 西島信. 学校心臓検診の自動解析正常で医師判読により二次検診ヘスクリーニングされた心電図の検討. 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成27年7月16日, 東京
 19. 樋木大輔, 吉永正夫, 福重寿郎. 学校心臓検診でのQT短縮症候群スクリーニングに関する検討. 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成27年7月16日, 東京
 20. 吉永正夫, 小川結実, 山下和, 潤田心, 佐藤龍一, 平林雅子, 石川司朗, 志田正典, 星子浄水, 持永俊一, 西原重剛, 嶋田丞, 高村一志, 本庄茂, 我那覇仁, 砂川信, 半井都枝子. 九州地区にお

ける小児期院外突然死の状況. 第8回蘇生科学シンポジウム、平成27年6月4日、富山

21. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Hoshino K, Iwamoto M, Shiono J, Sato S, Kucho Y, Tauchi N, Nagashima M. Risk assessment of pediatric patients with long QT syndrome who were diagnosed by the screening program in Japan. 第79回日本循環器学会学術集会、平成27年4月24日、大阪
22. 吉永正夫、石川司朗、志田正典、星子浄水、持永俊一、西原重剛、高村一志、本庄 茂、我那覇仁. 九州地区における乳児・小児・思春期の院外心停止の状況に関する調査成績. 第118回日本小児科学会学術集会、平成27年4月17日、大阪.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 小児期心臓超音波の統計値

	小学1年男子			中学1年男子			高校1年男子		
	度数	Mean	SD	度数	Mean	SD	度数	Mean	SD
左室拡張末期径	146	36.6	2.6	97	44.8	3.5	69	47.7	4.2
左室収縮末期径	146	22.4	2.6	97	27.8	3.3	69	30.0	3.9
駆出率 (Pombo法)	146	76.8	5.5	97	75.8	5.2	69	74.7	6.1
短縮率	146	38.9	4.8	97	38.0	4.6	69	37.2	5.4
左室流入波形E波	144	101.8	14.3	97	97.4	14.6	69	83.8	14.4
左室流入波形A波	144	45.9	10.8	97	41.7	10.6	68	38.3	9.0
左室 E/A比	144	2.3	0.6	97	2.5	0.6	68	2.3	0.6
左室流入波形DcT	144	148	24	97	169	27	69	192	39
左室流入波形IRT	120	59.0	13.6	88	62.9	16.8	59	68.4	17.8
右室流入波形E波	126	61.2	11.9	90	57.6	13.1	64	60.2	13.2
右室流入波形A波	126	34.4	8.9	90	29.0	8.5	62	28.5	8.3
右室 E/A比	126	1.8	0.4	90	2.1	0.5	62	2.2	0.6
右室流入波形DcT	126	177	39	89	196	36	64	198	39
心室中隔厚	146	5.8	0.8	97	7.0	0.9	69	7.6	1.0
左室後壁厚	146	5.6	0.8	97	6.9	1.0	69	7.7	1.0
左室流出路流速	145	87.1	16.1	96	90.8	22.5	69	87.4	15.6
右室流出路流速	146	72.4	14.0	97	73.2	15.1	68	78.3	16.6
左房径	144	22.9	3.5	95	27.7	4.2	69	28.6	4.6
右室径	146	17.5	6.9	96	23.0	9.6	68	23.6	9.3
下大静脈径	146	10.6	2.1	97	13.9	3.2	69	15.7	4.2
大動脈径	146	10.1	1.3	96	12.5	1.5	69	14.2	1.7

	小学1年女子			中学1年女子			高校1年女子		
	度数	Mean	SD	度数	Mean	SD	度数	Mean	SD
左室拡張末期径	127	35.2	2.6	110	42.2	2.9	74	43.5	3.3
左室収縮末期径	127	21.8	2.1	110	25.8	2.9	74	27.1	3.2
駆出率 (Pombo法)	127	75.9	5.8	110	76.8	6.0	74	75.2	6.0
短縮率	127	38.2	4.8	110	39.0	5.1	74	37.6	5.2
左室流入波形E波	127	99.8	15.7	110	94.8	15.4	74	89.8	14.2
左室流入波形A波	127	47.5	9.8	110	41.8	10.0	74	38.7	9.9
左室 E/A比	127	2.2	0.5	110	2.4	0.7	74	2.4	0.7
左室流入波形DcT	127	147	27	110	175	26	74	190	52
左室流入波形IRT	102	64.3	29.4	91	72.0	35.7	59	64.2	11.1
右室流入波形E波	111	59.2	10.9	96	61.3	12.9	64	63.5	12.6
右室流入波形A波	111	34.3	8.1	96	31.8	10.1	64	30.8	8.0
右室 E/A比	111	1.8	0.3	96	2.0	0.5	64	2.2	0.7
右室流入波形DcT	111	176	34	96	202	45	64	216	68
心室中隔厚	127	5.5	0.7	110	6.8	0.9	74	7.0	1.1
左室後壁厚	127	5.5	0.8	110	6.7	1.1	74	7.1	1.2
左室流出路流速	127	86.3	18.5	109	84.0	17.5	74	88.0	14.9
右室流出路流速	125	74.1	12.6	110	72.1	13.7	74	74.5	12.7
左房径	126	21.9	3.1	110	26.4	3.7	74	27.8	3.7
右室径	125	17.1	6.4	110	21.3	7.6	74	24.4	8.8
下大静脈径	127	10.1	2.5	110	13.3	3.1	74	14.1	3.4
大動脈径	126	9.4	1.3	110	12.0	1.6	74	13.0	1.6

表2. 統計値から推測される左室収縮能低下の抽出基準

	学年/性	統計値		抽出頻度		
		平均値	標準偏差	1/50 ^a	1/100 ^b	1/200 ^c
駆出率 (Pombo法) (単位; %)	小1男子	76.8	5.5	65	64	62
	小1女子	75.9	5.8	64	62	61
	中1男子	75.8	5.2	65	64	62
	中1女子	76.8	6.0	65	63	61
	高1男子	74.7	6.1	62	61	59
	高1女子	75.2	6.0	63	61	60
短縮率 (単位; %)	小1男子	38.9	4.8	29	28	27
	小1女子	38.2	4.8	28	27	26
	中1男子	38.0	4.6	29	27	26
	中1女子	39.0	5.1	29	27	26
	高1男子	37.2	5.4	26	25	23
	高1女子	37.6	5.2	27	25	24

a; 1/50の抽出頻度は (平均値) + 2.0537 x (標準偏差)

b; 1/100の抽出頻度は (平均値) + 2.3263 x (標準偏差)

c; 1/200の抽出頻度は (平均値) + 2.5758 x (標準偏差)

表3. 統計値から推測された心室中隔、左室後壁の心筋肥厚抽出基準

部位	学年/性	統計値		抽出頻度		
		平均値	標準偏差	1/1000 ^a	1/5000 ^b	1/10,000 ^c
心室中隔厚	小1男子	5.8	0.8	8.2	8.5	8.6
	小1女子	5.5	0.7	7.8	8.2	8.3
	中1男子	7.0	0.9	9.7	10.1	10.3
	中1女子	6.8	0.9	9.7	10.1	10.3
	高1男子	7.6	1.0	10.8	11.3	11.4
	高1女子	7.0	1.1	10.3	10.8	11.0
左室後壁厚	小1男子	5.6	0.8	8.0	8.4	8.5
	小1女子	5.5	0.8	7.8	8.2	8.3
	中1男子	6.9	1.0	9.9	10.4	10.5
	中1女子	6.7	1.1	10.0	10.5	10.7
	高1男子	7.7	1.0	10.9	11.3	11.5
	高1女子	7.1	1.2	10.7	11.2	11.4

a; 1/1000の抽出頻度は (平均値) + 3.0902 x (標準偏差)

b; 1/5000の抽出頻度は (平均値) + 3.5401 x (標準偏差)

c; 1/10,000の抽出頻度は (平均値) + 3.7190 x (標準偏差)

表4 心臓超音波データに与える身体所見の影響（重回帰分析）

【小学1年男子】	身長	BMI	SBP	心拍数
左室拡張末期径	<0.001	0.007	0.14	0.18
駆出率 (Pombo法)	0.12	0.78	0.01	0.01
短縮率	0.12	0.66	0.008	0.01
心室中隔厚	0.006	0.82	0.04	0.67
左室後壁厚	0.005	0.54	0.35	0.16

【小学1年男子】	身長	BMI	SBP	心拍数
左室拡張末期径	<0.001	<0.001	0.19	0.30
駆出率 (Pombo法)	0.25	0.4	0.06	0.17
短縮率	0.29	0.42	0.06	0.19
心室中隔厚	0.01	0.26	0.14	0.27
左室後壁厚	0.04	0.70	0.30	0.046

【中学1年男子】	身長	BMI	SBP	心拍数
左室拡張末期径	<0.001	0.005	0.17	0.053
駆出率 (Pombo法)	0.07	0.68	0.41	0.06
短縮率	0.07	0.66	0.35	0.07
心室中隔厚	0.64	0.002	0.56	0.29
左室後壁厚	0.59	0.006	0.83	0.1

【中学1年男子】	身長	BMI	SBP	心拍数
左室拡張末期径	0.26	0.08	0.19	0.001
駆出率 (Pombo法)	0.98	0.20	0.64	0.28
短縮率	0.83	0.20	0.57	0.31
心室中隔厚	<0.001	0.01	0.74	0.93
左室後壁厚	0.01	0.004	0.63	0.40

【高校1年男子】	身長	BMI	SBP	心拍数
左室拡張末期径	0.46	0.08	0.19	0.15
駆出率 (Pombo法)	0.32	0.53	0.45	0.33
短縮率	0.30	0.48	0.52	0.33
心室中隔厚	0.18	0.08	0.59	0.29
左室後壁厚	0.008	0.08	0.73	0.52

【高校1年男子】	身長	BMI	SBP	心拍数
左室拡張末期径	0.32	0.35	0.21	0.07
駆出率 (Pombo法)	0.22	0.07	0.26	0.32
短縮率	0.27	0.06	0.25	0.31
心室中隔厚	0.007	0.18	0.63	0.30
左室後壁厚	0.008	0.09	0.54	0.96

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure.

わが国における小児期拡張型心筋症の臨床的特徴および治療・予後の現況 —特に小中学生の心臓超音波学的指標の推移について—

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発症の拡張型心筋症(DCM)の臨床的特徴、心臓超音波検査所見、治療と予後の現況を把握し、診療ガイドラインの策定に寄与することを目的とした。【対象と方法】本研究班の班員が所属し、小児循環器診療を行ってい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、本分担者は特に小中学生のデータを中心に解析した。調査項目は、診断時年齢、診断の契機、初診時の臨床的特徴、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。【結果】登録数は全体で 91 例（男 51 例、女 38 例、不明 2 例）、診断時年齢は 0 歳から 18 歳（中央値 5 年 7 か月）で、乳児期にピーク（32 例）があった。診断の契機は、乳児期は心不全症状に関連するものが多かったが、幼児期以降になると神経筋疾患など全身疾患に続発する症例が増え、6 歳以降は学校心臓検診で発見される症例が加わった。心筋症の家族歴は 14%にみられ、全例が DCM であったが、遺伝子検査が行われたのは 5 例のみで、有意な変異が検出されたのは 2 例のみであった。全 91 例の初診時の LVEF は $37.3 \pm 18.1\%$ 、乳児期発症 23 例では $31.9 \pm 16.9\%$ であったが、乳児期発症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。74 例（81%）で治療が行われ、主な薬物療法は ACE 阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬、ジゴキシン ARB であった。左室補助人工心臓(LVAD)が 6 例、心臓再同期療法(CRT)が 4 例に行われた。予後は、死亡または脳死が 15 例、院外心停止後が 15 例（両者に重複あり）、心移植が 6 例に行われた。【結論】わが国における小児期発症 DCM の現況を把握することができた。乳児期診断例の頻度が高いが、その多くで心エコー指標の経時的改善がみられ、小中学校検診時には正常化している症例が少なくなかった。小児期 DCM の診療ガイドライン策定には、経時的な心エコー指標の変化に基づいた診断基準の確立と、遺伝学的背景、合併疾患の関与を含めたリスク因子の同定が必要であると考えられた。

A. 研究目的

日本の学童院外心停止の約 30%は心筋症であり、その一部は拡張型心筋症（dilated cardiomyopathy, DCM）である。肥大型心筋症（hypertrophic cardiomyopathy, HCM）に比べると、DCM は突然死が少なく、心不全の割合が高いが、乳幼児期に診断される 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。しかし、わが国における小児期 DCM の頻度や予後のついてまとまった報告はなく、現況は把握されていない。そこで、主に小児循環器診療を行っている施設から小児期 DCM 症例のデータを収集し、診断時年齢、診断の契機、臨床的特徴、遺伝的背景、心エコー所見、治療内容、臨床経過と予後等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。

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

(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

登録数は全体で 91 例(男 51 例、女 38 例、記載なし 2 例)であった。

1) 診断時年齢

男女ともにもっとも多いのは 1 歳未満(乳児)であった。(図 1) そのうち 6 例は胎児期～新生児期に診断されていた。

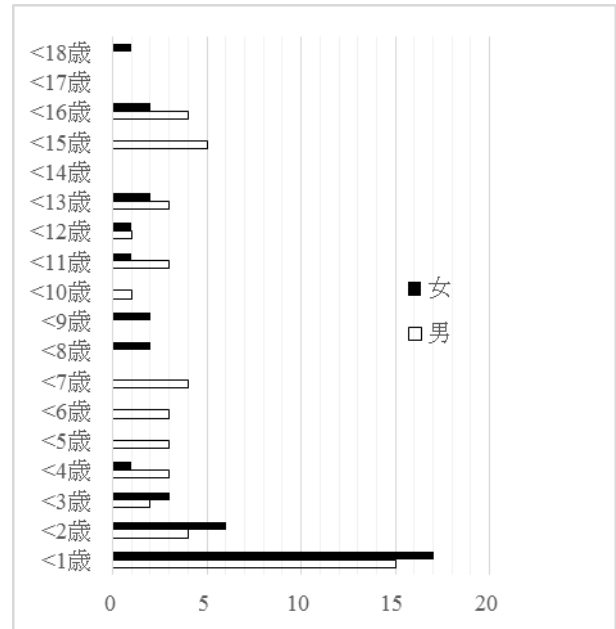
経過観察期間は 0 か月～31 年 7 か月(中央値 5 年 7 か月)(平均±標準偏差: 6 年 7 か月±6 年 2 か月)であった。

2) 診断の契機

診断の契機は年齢層によって、ある程度特徴があった。各年齢層での主なものを以下に示す。
 * 胎児期～新生児期(n=6): 胎児心不全、心拡大、呼吸障害、抗 SSA 抗体関連先天性房室ブロック
 * 1 か月～<2 歳(n=37): 心不全、呼吸障害、顔色不良、哺乳不良、体重増加不良、not-doing well
 * 2～5 歳(n=16): デュシャンヌ型筋ジストロフィー その他 神経筋疾患 5 例、手術前 ECG スク

リーニング、麻酔時心停止、失神・眼前暗黒感等の症状、完全房室ブロック。(心不全・呼吸障害は 2 例のみであった。)

図 1 DCM 症例の初診時年齢分布



* 6～17 歳(n=32): 学校心臓検診 9 例、デュシャンヌ型筋ジストロフィーその他神経筋疾患 5 例、心不全・呼吸障害は 7 例

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

小学校 1 年時と中学校 1 年時の左室拡張末期径 (LVDd, mm)、収縮末期径 (LVDs, mm)、駆出率 (LVEF, %)、心室中隔厚 (IVST, mm)、左室後壁厚 (PWT, mm)を表 1 に示した。

表 1

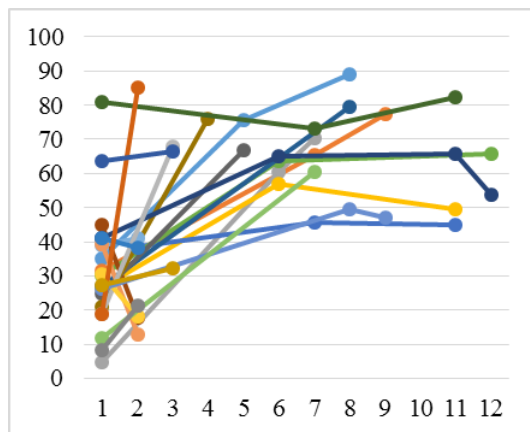
	小 1 時男	小 1 時女	中 1 時男	中 1 時女
LVDd	42.4±6.8	37.9±6.3	51.2±10.3	46.4±8.8
LVDs	31.7±8.3	27.8±6.8	39.7±11.3	35.3±9.9
LVEF	59.1±14.0	60.1±11.2	53.0±17.6	56.9±13.6
IVST	5.8±2.0	4.7±0.9	6.8±1.3	6.4±1.3
PWT	5.9±0.7	6.1±1.7	6.3±1.6	6.9±1.2

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 (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。それらの経時的变化を図 2 に示した。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。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 歳以上に診断された症例の左室機能は経時的に横ばいまたは低下していた (図 3)。

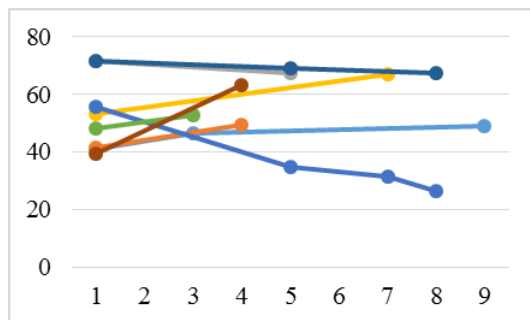
弁逆流については、2 度以上を有意と考えると、僧帽弁閉鎖不全が、小 1 時：男 3 例、女 1 例、中 1 時：男 2 例、女 1 例であった。大動脈弁、三尖弁、肺動脈弁はいずれも有意な逆流を示したものはなかった。

図 2 乳児期診断例
LVEF (%)



診断時からの経過年数

図 3 6 歳以降診断例
LVEF (%)



診断時からの経過年数

5) 治療

薬物療法は、ACE 阻害薬 50 例 (エナラプリル 40 例、イミダプリル 7 例、他 3 例)、 β 遮断薬 48 例 (カルベジロール 41 例、ビソプロロール 5 例、その他 2 例)、利尿薬 39 例 (スピロノダクトン 33 例、フロセミド 29 例、トラセミド 5 例、その他 3 例)、ジゴキシン 14 例、ARB 10 例 (カンデサルタン 5 例、ロサルタン 4 例、他 1 例) であった。

非薬物療法としては、人口呼吸管理 8 例、左室補助人工心臓 (LVAD) 6 例、心臓再同期療法 (CRT) 4 例であった。

6) 予後

全 91 例の予後は、死亡または脳死が 15 例、OHCA 後 (院外心停止後) 15 例、CPC5 が 5 例 (オーバーラップあり) で、不明または記載なしが 15 例であった。心移植が 6 例に行われた。

D. 考察

今回の厚労省研究班による小児期心筋症調査で新生児期・乳児期から高校生まで合わせて 91 例の DCM 症例を全国から集計することができた。後方視的な研究ではあるが、これだけの症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。

診断時年齢については図 1 に示したように、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。

また、若年者 DCM (特に乳児期発症の DCM) 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 LVDD や LVEF の値は正常化している症例が多い。小学 1 年時の LVEF の平均値が約 60% であるのは、このためと思われる。改善を示す症例では、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) に現れていて、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ものと思われる。同様の傾向は欧米の報告でもみられ、Everitt ら (J Am Coll Cardiol, 2014)、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。

診断の契機は、診断される年齢層によって特徴があった。乳児期はほとんどの症例が心不全に関連した症状で診断されているのに対して、年齢があがるにつれて神経筋疾患が含まれるようになり、6 歳以降では学校心臓検診が契機となる症例が増えていた。これは学校心電図検診が早期診断に役立っていることを示唆していた。しかし、不整脈が診断の契機となることは少なく、成人とは異なる傾向と考えられた。

本研究では心筋症の家族歴が認められたのは 91 例中 13 例 (14%) ですべて DCM、兄弟姉妹がもっとも多かった。家族スクリーニングの重要性を示しているが、遺伝子検査が行われていたのは 5 例のみで、HCM に比べると明らかに施行例は少なかった。家族性 DCM であっても遺伝子変異の検出率は 20% 程度にとどまるという報告があることと関係していると思われる。今後、遺伝子検査を積極的に取り入れることによって、家族内発症や予後の予測、治療指針の決定に役立てられる可能性がある。

生命予後に関して、DCM では心不全死が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 DCM 91 例中、死亡例は 15 例であったが、そのうち何例が SCD であったかは同定できなかった。ICD 施行例は 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

小児期発症 DCM の後方視的調査により、わが国における現況を把握することができた。乳児期診断例の頻度が高いが、その多くは臨床的に改善を示していることが判明した。小児期 DCM の診療ガイドライン策定には、経時的な心エコー指標の変化に基づいた診断基準の確立と、遺伝学的背景、合併疾患の関与を含めたリスク因子の同定が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. **Circ J**. 2018;82(3):831-9.
2. Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, Horigome H, Aonuma K, Kawakami Y: Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**. 2017; 30(12):1203-13.
3. Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, Horigome H, Aonuma K: Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **JACC: 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; 19:1-6. [Epub ahead of print]
 6. Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, [Horigome H](#): Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18 and SCN5A R1193Q variant. **Case Rep Pediatr**. 2017;2017; 6570465 (3 pages).
 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.
 10. Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, [Horigome H](#), Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep**. 2017;9:245-56.
 11. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, [Horigome H](#), Takahashi H, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. **Eur J Pediatr**. 2016;175(12): 1921-6.
 12. [Horigome H](#). Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. **Circ J**. 2016;80(5):1110-2.
 13. Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, [Horigome H](#), Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A. Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. **Mod Rheumatol**. 2016;26(4): 569-75.
 14. Murakami T, [Horigome H](#), Shiono J, Ishiodori T, Ban Y, Gomi S, Abe M. Prenatal Diagnosis of Congenital Absence of Aortic Valve: A Report of Two Cases with Different Outcomes and a Literature Review. **Fetal Diagn Ther**. 2015;38(4):307-14.
 15. Sugano A, Ishizu T, Nakamura A, Kawamatsu N, Kato Y, Takahashi M, Kanemoto S, Seo Y, [Horigome H](#), Hiramatsu Y, Aonuma K. Cardiac resynchronization therapy in a patient with a failing systemic right ventricle. **Can J Cardiol**. 2015;31(6):819.e5-7, 2015

[和文]

1. 堀米仁志、吉永正夫：乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較. **循環器専門医**. 2018;26:64-9.
2. 加藤愛章、堀米仁志：新生児医療 最新トピック NEXT(no.11) 胎児心磁図. **Neonatal Care**. 2018; 31(2):152.
3. 野崎良寛、堀米仁志：【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際. **Fetal & Neonatal Medicine**. 2017;9(2):68-72.
4. 林立申、堀米仁志：【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に. **周産期医学**. 2017;47(4):495-500.
5. 堀米仁志：手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義(Meaning of sympathectomy for patients with palmar hyperhidrosis and congenital long QT syndrome). **日本小児循環器学会雑誌**. 2017;33(4):332-334.
6. 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、野崎良寛、林立申、中村昭宏、齋藤 誠、濱田洋実、瓜田泰久、須磨崎 亮. 胎児心エコー所見をもとに早期娩出し救命できたハイリスク仙尾部奇形腫の胎児例. **日本小児循環器学会雑誌**. 2016;32(4):328-334.
7. 鈴木孝典、林 泰佑、小野 博、前野泰樹、堀米仁志、村島温子. 母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子. **日本小児循環器学会雑誌**. 2016;32(1): 19-25.
8. 神崎美玲、石踊 巧、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志. 乾癬様皮疹を合併した難治性川崎病の 1 例. **皮膚科の臨床**. 2015;57(8):1303-08.
9. 鈴木孝典、林 泰佑、小野 博、前野泰樹、堀米仁志、村島温子. 母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子. **日本小児循環器学会雑誌**. 2016;32(1):19-25.

2. 学会発表

[国際学会]

1. 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
7. Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
8. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok

- fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
9. [Horigome H](#). Diagnosis and treatment of fetal brady- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 10. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Aizawa Y, Hattori T, Okata S, Tanaka A, [Horigome H](#), Kokubun N, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide suppresses an arrhythmogenic substrate in Andersen-Tawil syndrome-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/29
 11. Yoshinaga M, Ogata H, Aoki M, Ito Y, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, [Horigome H](#), Takahashi H, Nagashima M. Efficacy of walking as a lifestyle modification approach for childhood obesity. A randomized controlled trial. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/28
 12. Yoshinaga M, Ushinohama H, Nagashima M, Sato S, Hata T, [Horigome H](#), Tauchi N, Nishihara E, Ichida F, Ohno S, Sumitomo N, Iwamoto M. Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/27
 13. [Horigome H](#). Clinical characteristics and genetic background of congenital Long-QT syndrome diagnosed pre- and postnatally. 2nd Munich Symposium on Fetal Cardiology, Munich, 2016/7/23
 14. Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Takahashi-Igari M, [Horigome H](#). Combination Therapy of Flecainide and Nadolol in Andersen Tawil Syndrome Type 1. Heart Rhythm 2016, San Francisco, 2016/5/4
 15. Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Nakamura A, Takahashi M, Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K, [Horigome H](#). Refractory tachyarrhythmias caused by ryanodine receptor type 2 gene mutation in two patients with left ventricular noncompaction. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/13
 16. Kato Y, Nozaki Y, Takahashi-Igari M, Lin L, Nakamura A, [Horigome H](#). Progressive atrial myocardial fibrosis in A 4-year-old girl with atrial standstill associated with SCN5A gene mutation. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/16
 17. [Horigome H](#), Yoshiaki Kato, Lisheng Lin, Takeshi Inaba, Miho Takahashi, Yoshihiro Nozaki, Akihiro Nakamura, Ryo Sumazaki. In utero diagnosis and treatment of long QT syndrome -Literature review with a special reference to the usefulness of MCG. Asian Symposium on Magnetocardiography 2015, Daejeon, Korea, 2015/11/3
- [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、神島明彦、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、神島明彦、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、田内宣生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實：学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
14. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志：新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
15. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、村越伸行、堀米仁志：Timothy 症候群の表現型を呈さない CACNA1C 遺伝子の新規変異(R860Q)を認めた QT 延長症候群の 1 家系。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
16. 野崎良寛、石津智子、林 立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 8 日
17. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正實：小児心電図基準値作成に関する研究。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
18. 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：TAPVC 修復を経て TCPC を目指した無脾症候群の中期遠隔成績。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
19. 野間美緒、松原宗明、徳永千穂、平松祐司、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：Down 症候群を伴う先天性心疾患に対する 25 年間の外科治療経験。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
20. 中山 霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧 隆、南木 融、石津智子、堀米仁志、川上 康：大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴。第 42 回日本超音波検査学会学術集会、福岡、2017 年 6 月 18 日
21. 塚田祐伍、林 立申、村上 卓、塩野淳子、坂 由希子、阿部正一、堀米仁志：胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につなが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
24. 堀米仁志. 日本循環器学会 委員会セッション(ガイドライン委員会) ガイドライン解説3:2014 2015年度活動ガイドライン作成班解説講演 学校心臓検診のガイドライン (日本循環器学会/日本小児循環器学会合同ガイドライン)「右左短絡性心疾患の管理」. 第81回日本循環器学会学術集会、金沢、2017年3月18日
25. 堀米仁志. シンポジウム9(A) 心臓突然死の遺伝的背景「Genetic Background of Congenital Long QT Syndrome Diagnosed in Infancy and Comparison of Their Gene Mutations with Those in SIDS」. 第81回日本循環器学会学術集会、金沢、2017年3月18日
26. 村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、林 立申、竹内秀輔、藤木 豊. 心室中隔欠損を介した特殊なcircular shunt が示唆されたEbstein 奇形の胎児診断例. 第23回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2017年3月3日
27. 大内香里、加藤愛章、野崎良寛、石川伸行、林 立申、高橋実穂、堀米仁志. Treprostinil 持続皮下注療法を導入した特発性肺動脈性肺高血圧の男児例. 第23回日本小児肺循環研究会、東京、2017年2月4日
28. 山田 優、石津智子、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、野間美緒、松原宗明、平松裕司、青沼和隆. Fontan 術後の無脾症、右室型単心室不全に対する心臓再同期療法導入の検討. 第19回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、三重、2017.1.14
29. 林 立申、高橋実穂、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、野間美緒、松原宗明、平松祐司、堀米仁志. 中隔心筋切除術、DDD ペーシングを施行した乳児期発症の閉塞性肥大型心筋症(HOCM)の長期予後. 第25回日本小児心筋疾患学会、東京、2016.10.8
30. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、萩原聡子、尾本暁子、白石 公、上田恵子、桂木真司、池田智明. 胎児不整脈治療班. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤の抗不整脈薬投与に関する臨床試験 副作用報告(第2報). 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会、富山、2016年7月16日
31. 吉永正夫、堀米仁志、住友直方、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本真理、泉田直己、阿部勝己、緒方裕光、高橋秀人. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた小児肥大型心筋症の心電図抽出基準に関する検討. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月8日
32. 村上 卓、塩野淳子、石川伸行、阿部正一、野間美緒、坂 有希子、堀米仁志. 動脈管、主要体肺側副動脈の両者を伴わない肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症、22q.11.2 欠失の2例. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月8日
33. 堀米仁志. 『学校心臓検診のガイドライン』の解説:先天性心疾患の管理基準. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
34. 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、坂 有希子、野間美緒、阿部正一、堀米仁志. フォンタン手術適応疾患患者における心臓以外の手術. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
35. 高橋実穂、加藤愛章、野崎良寛、林 立申、中村昭宏、堀米仁志. ハイリスク新生児における臍帯静脈アプローチによるバルーン心房中隔裂開術(BAS)およびstatic BAS. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
36. 石踊 巧、長谷川 誠、原 モナミ、鬼澤裕太郎、齊藤久子、今井博則、加藤愛章、堀米仁志. 気道感染症後に遷延する低酸素血症を契機に診断された左上大静脈遺残左房開口の1歳女児. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
37. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、安河内 聡、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、新居正基、生水真紀夫、賀藤 均、白石 公、坂口平馬、上田恵子、桂木真司、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤の抗不整脈薬投与に関する臨床試験-副作用報告(第2報)-. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日

38. 松原宗明、石井知子、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、阿部正一、平松祐司. 小児開心術後の難治性感染症をいかに早期鎮静化すべきか? 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
39. 住友直方、堀米仁志、三浦大、小野博、鈴木嗣敏、佐川浩一、牛ノ濱大也. 小児の頻脈性不整脈を対象としたランジオロールの前向き多施設共同治験 (HEARTFUL study); 小児の臨床試験立案の経験から. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
40. 加藤愛章、稲葉武、林立申、野崎良寛、高橋実穂、中村昭宏、堀米仁志. 心磁図を用いた不整脈診断—胎児から成人まで—. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
41. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑忠善、堀米仁志、田内宣生、西原榮起、市田蒔子、大野聖子. 1か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
42. 指宿知子、松原宗明、阿部正一、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、平松祐司. Jatene術後中期から遠隔期までの心エコー所見から見た大動脈弁閉鎖不全発生要因. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
43. 野間美緒、坂有希子、阿部正一、石川伸行、村上卓、塩野淳子、松原宗明、平松祐司、堀米仁志. ファロー四徴症における右室流出路前面の形態について—右室造影側面像からの検討—. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
44. 野崎良寛、加藤愛章、城戸崇裕、林立申、中村昭宏、榎本有希、高橋実穂、松原宗明、平松祐司、堀米仁志. 超音波横隔膜麻痺診断における膜筋厚変化率の有用性. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
45. 林立申、加藤愛章、原英輝、野崎良寛、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. 内臓錯位症候群における不整脈の検討. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
46. 塩野淳子、石川伸行、村上卓、河野達夫、堀米仁志. 川崎病で頸部CTを施行した症例～後咽頭浮腫の所見を中心に～. 第35回関東川崎病研究会、東京、2016年6月11日
47. 林立申、堀米仁志、加藤愛章、稲葉武、野崎良寛、高橋実穂、川上康、青沼和隆. 心磁図の臨床応用～胎児から成人まで～. 第31回日本生体磁気学会大会、金沢、2016年6月10日
48. 芹澤陽菜、林立申、山田晶子、嶽下洋平、佐藤琢郎、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、須磨崎亮. 無症候性川崎病性冠動脈瘤内血栓に対して経静脈的血栓溶解療法が有効であった1幼児例. 第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016年5月15日
49. 鈴木孝典、林泰佑、小野博、前野泰樹、堀米仁志、村島温子. 母体抗SS-A抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子. 第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016年5月14日
50. 塙淳美、石川伸行、村上卓、塩野淳子、堀米仁志. 総肺静脈還流異常症を合併した心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症の一例. 第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016年5月13日
51. 吉永正夫、青木真智子、宮崎あゆみ、堀米仁志、伊藤善也、徳田正邦、厚生労働省科学研究費研究班. 小学生のための肥満予防プロジェクト. 第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016年5月13日
52. 高尾航、大原玲奈、眞弓みゆき、人見義郎、八木洋也、安部加奈子、永井優子、小島真奈、堀米仁志、濱田洋実、吉川裕之. 洞性徐脈の評価に胎児心磁図が有用であった症例. 第67回日本産科婦人科学会学術講演会、横浜、2015年4月11日
53. 林立申、堀米仁志、鈴木涼子、和田宏来、金井雄、岩本真理、吉永正夫、須磨崎亮. 幼児の心血管危険因子に与える本人と保護者の生活習慣の影響. 第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月18日
54. 石川伸行、亀田有里、堀米仁志、加藤啓輔、中尾朋平、吉見愛、村上卓、塩野淳子、小池和俊、土田昌宏. 化学療法後小児がん患者の心エコースペースクトラッキング法を用いた心機能評価. 第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月19日

- 日
55. 塩野淳子、石川伸行、石橋奈保子、村上 卓、堀米仁志. 小児病院が関わる心疾患患者の妊娠の問題. 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015 年 4 月 19 日
 56. 林 立申、高橋実穂、森田篤志、永藤元道、野崎良寛、中村昭宏、加藤愛章、小関 剛、小倉 剛、小島真奈、濱田洋実、堀米仁志. 胎児心磁図により出生前に徐脈・房室ブロック・QT 延長の合併を診断された 18 トリソミーの 1 例. 第 30 回日本生体磁気学会大会、旭川、2015 年 6 月 5 日
 57. 原 モナミ、林 立申、今井綾子、星野雄介、野崎良寛、竹内秀輔、酒井愛子、石川伸行、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、須磨崎 亮. 心室頻拍を呈し、異なる治療戦略を選択した 4 新生児例. 第 109 回茨城小児科学会、つくば、2015 年 6 月 7 日
 58. 青木真智子、吉永正夫、徳田正邦、宮崎あゆみ、濱島崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、久保俊英、立川俱子、原光彦、岩本真理、厚生労働科学研究『未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究』班. 小児生活習慣病検診における心血管危険因子値と本人・保護者の生活習慣との関係および DUALSCAN における内臓脂肪・皮下脂肪面積の年齢による検討. 第 26 回日本小児科医会総会フォーラム、大分、2015 年 6 月 13-14 日
 59. 村上 卓、塩野淳子、石橋奈保子、石川伸行、阿部正一、野間美緒、坂有希子、堀米仁志. 心房中隔欠損症・心房中隔欠損閉鎖術が小児の身体発育に及ぼす影響. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 16 日
 60. 堀米仁志、中村昭宏、石津智子、野崎良寛、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、松原宗明、平松祐司. 成人先天性心疾患外来の現況と紹介患者の心肺運動負荷テストを含めた重症度評価. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 16 日
 61. 堀米仁志、高橋一浩、石川康宏、林 立申、加藤愛章、中村昭宏、野崎良寛、高橋実穂、住友直方、岩本真理、吉永正夫. 主成分分析と独立成分分析を用いた先天性 QT 延長症候群の T 波の解析 —LQT1 と LQT3 における解析—. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 17 日
 62. 松原宗明、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、阿部正一、平松祐司. 心房細動を合併した成人先天性心疾患患者に対する Radial 手術の有用性. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 16 日
 63. 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. 省略 4 誘導心電図による小児期早期再分極所見の検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 16 日
 64. 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志、平松祐司. 狭小肺動脈 PAI=100 で Fontan 手術を行った 3 例. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 16 日
 65. 塩野淳子、石川伸行、石橋奈保子、村上 卓、堀米仁志、森崎裕子. 多彩な症状を呈した ACTA2 遺伝子変異の 1 例. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 17 日
 66. 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. 先天性筋線維タイプ不均等症に拡張型心筋症を合併した 3 例. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 17 日
 67. 指宿知子、松原宗明、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、阿部正一、平松祐司. 高侵襲小児開心術後の非外科的持続性出血に対する第 VII 因子製剤の有効性. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 17 日
 68. 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、野崎良寛、中村昭宏、堀米仁志、松原宗明. 低形成中心肺動脈を有する肺動脈閉鎖、心室中隔欠損、主要体肺側副動脈に対する姑息的右室流出路形成を含めた肺血流の調整. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日
 69. 林 立申、堀米仁志、岩本真理、宮崎あゆみ、徳田正邦、久保俊英、吉永正夫. 幼児の心血管危険因子値に与える本人、保護者の生活習慣の影響 ～全国調査～. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日

70. 平松祐司、吉村幸浩、松原宗明、高橋実穂、加藤愛章、堀米仁志、阿部正一、寺田正次. Pulmonary cusp and annular extension technique による Fallot 四徴症根治術；新術式導入後 4 年までの評価. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日
71. 阿部正一、坂 有希子、野間美緒、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志、松原宗明、平松祐司. Kreutzer technique によるファロー四徴症、肺動脈弁欠損の治療. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日
72. 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志、平松祐司. 小児心臓手術後の ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation) の経験. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日
73. Yoshinaga M, Horigome H, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleeping and around wake-up periods in school-aged patients with long QT syndrome and age-matched healthy controls. 第 30 回日本不整脈学会学術大会・第 32 回日本心電学会学術集会合同学術大会、京都、2015 年 7 月 29 日
74. 石津智子、瀬尾由広、堀米仁志、山本昌良、町野智子、青沼和隆. 新しい右室 3 次元エコースペックルトラッキング法による右室駆出率の計測精度. 第 63 回日本心臓病学会学術集会、横浜、2015 年 9 月 18~20 日
75. 吉永正夫、宮崎あゆみ、青木真智子、濱島 崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、立川俱子、郡山暢之、原 光彦、岩本眞理. 小学生の心血管危険因子値の基準値に関する検討. 第 6 回日本肥満学会、名古屋、2015 年 10 月 3 日
76. 青木真智子、吉永正夫、宮崎あゆみ、濱島 崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、立川俱子、郡山暢之、原 光彦、岩本眞理. 行動療法（生活習慣改善）による小学生の肥満治療の介入試験成績. 第 6 回日本肥満学会、名古屋、2015 年 10 月 3 日
77. 吉永正夫、宮崎あゆみ、青木真智子、濱島 崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、立川俱子、郡山暢之、原 光彦、岩本眞理. 幼児、小・中学生の心血管危険因子値に与える本人、保護者の生活習慣の影響. 第 6 回日本肥満学会、名古屋、2015 年 10 月 3 日
78. 宮崎あゆみ、吉永正夫、高橋秀人、青木真智子、濱島 崇、長嶋正實、堀米仁志、篠宮正樹、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、岩本眞理、原 光彦、緒方裕光、郡山暢之、立川俱子、厚生労働省「未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究」班. Latent class growth model による小児期肥満出現時期の検討. 第 6 回日本肥満学会、名古屋、2015 年 10 月 3 日
79. 石川伸行、塩野淳子、村上 卓、堀米仁志. 血球貪食症候群を合併した川崎病の 3 例. 第 35 回日本川崎病学会・学術集会、鹿児島、2015 年 10 月 9 日
80. 石川伸行、塩野淳子、塙 淳美、村上 卓、堀米仁志. 房室ブロックを伴った急性心筋炎 5 例. 第 110 回茨城小児科学会、日立、2015 年 11 月 15 日
81. 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. KCNJ2 遺伝子変異による Andersen-Tawil 症候群に対する Flecainide, Nadolol 併用療法の効果. 第 20 回日本小児心電学会学術集会、静岡、2015 年 11 月 28 日
82. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、安河内 聡、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、白石 公、坂口平馬、上田恵子、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の臨床試験—副作用報告（第 2 報）—. 第 22 回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2016 年 2 月 19 日
83. 村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、石川伸行、雪竹義也、藤木 豊. 予後不良な染色体異常の出生前診断が在宅医療移行に及ぼす影響. 第 22 回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2016 年 2 月 20 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 蒔子、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】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、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 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。

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催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. Ichida F: Management and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J* 2016;80:753-774.
<http://www.j-circ.or.jp>
2. Yoshida Y, Hirono K, Nakamura K, Suzuki T, Hata Y, Nishida N. A novel ACTC1 gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias. *Heart Rhythm Case Report*. 2016;2:92-97.
3. Hachiya A, Motoki K, Hirono K, Hata Y, Nishida N, Ichida F, Koike K. LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation. *Ped Int* 2016;58(8):797-800.
4. Kodo K, Ong SG, Jahanbani F, Termglinchan V, Hirono K, InanlooRahatloo K, Ebert AD, Shukla P, Abilez OJ, Churko JM, Karakikes I, Jung G, Ichida F, Wu SM, Snyder MP, Bernstein D, Wu JC. Abnormal activation of TGF β signaling as a pathogenesis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Nat Cell Biol*. 2016;10: 1031-42.
5. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, Takasaki A, Mori H, Nishida N. Postmortem Genetic Analysis Of Sudden Unexplained Death Syndrome Under 50 Years Of Age: A Next-Generation Sequencing Study. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1544-51.

6. Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, Sakamoto T, Nakatani Y, Kataoka N, Ichida F, Inoue H, Nishida N. Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K+ channel modulator. **Heart Vessels**. 2017;32(2):186-192.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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).
11. 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.
12. 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.
13. 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]

- 小澤綾佳、市田露子：心筋緻密化障害 竹中 克編 『心エコーハンドブック 心不全』 **金芳堂**, 京都 2016.
- 廣野恵一、市田露子：心筋疾患『ガイドラインと最新文献で学ぶ小児科学レビュー2016-17』 編 **総合医学社** 東京、2016:
- 廣野恵一、市田露子：『診断モダリティとしての心筋病理：心筋緻密化障害』 和泉徹・廣江道昭編 **南江堂** 東京、2016:
- 西田直樹、市田露子：『診断モダリティとしての心筋病理：ダノン病』 和泉徹・廣江道昭編 **南江堂** 東京、2016:
- 田口雅登、市田露子：ワーファリンの治療・投与量予測『小児の遺伝学的検査・診断・カウンセリング 実践ケースファイル』 奥山虎之、山本俊至編 **診断と治療社** 2016;163-165.
- 廣野恵一、市田露子：『心筋症』 小児科臨床 「小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点」 **日本小児医事出版社** 東京 第 69 巻第 4 号、617-622.
- 廣野恵一、市田露子：「孤立性左室緻密化障害」

「最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針」

中山書店 東京 2016

8. 廣野恵一、市田蒔子：『左室心筋緻密化障害をどのように診断するか』 *Heart View* 「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」 *メジカルビュー* 東京、2016;121-131.
9. 小澤綾佳、市田蒔子：学校心臓検診を臨床に生かす *呼吸と循環* 2016;7:718-724.
10. 市田蒔子：心筋症、心筋炎の管理. 学校心臓検診のガイドライン（2016年版）日本循環器学会・日本小児循環器学会合同ガイドライン 一般社団法人日本循環器学会 2016;57-60
11. 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**
12. 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**
13. 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**
14. 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**
15. 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**
16. 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**
17. 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; p1360-61
18. 市田蒔子：心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理『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; p429
19. 小澤綾佳、市田蒔子：妊娠・分娩時の血行動態を含む母体の変化 *Heart View* 2017;21:26-30.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Hirono K, Takasaki A, Hata Y, Okabe M, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Nishida N, Ichida F. Clinical Features and Prognosis of Pediatric Patients with Left Ventricular Noncompaction. European society for

cardiology congress 2016、2016.8.27. ローマ

2. Fukiko Ichida: Invited Lecture Clinical features of left ventricular noncompaction: long-term clinical course and genetic background. The 6th APPCS, Oct 22. 2016, Shanghai
3. Keiichi Hirono, Wang Ce, Yukiko Hata, Asami Takasaki, Sayaka Ozawa, Hideyuki Nakaoka, Mako Okabe, Nariaki Miyao, Kazuyoshi Saito, Naoki Nishida, and Fukiko Ichida. Long-term prognosis of the pediatric patients with Left Ventricular Noncompaction 2nd International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2016、2016年12月3日、京都
4. 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
5. 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
6. 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. 市田蒔子：特別講演 心筋緻密化障害の臨床～20年間の研究から見えたもの 第9回郡山セミナー 2016.4.23. 郡山
2. Keiichi Hirono, Asami Takasaki, Yukiko Hata, Hideyuki Nakaoka, Keijiro Ibuki, Sayaka Ozawa, Michikazu Sekine, Naoki Yoshimura, Naoki Nishida, and Fukiko Ichida. Sarcomere gene mutations in the patients with left ventricular noncompaction. 第79回日本循環器学会、4月25日、大阪
3. Koshi Kinoshita, Ryosuke Yokoyama、Hiroyuki Takahashi、Yukiko Hata、Toshihide Tabata、Makoto

- Nakazawa, Keiichi Hirono, Fukiko Ichida, Naoki Nishida A Novel HCN4 Mutation in a Patient with Left Ventricular Noncompaction Impairs the Pacemaker Current. 第 80 回日本循環器学会学術集会、3 月 18 日、仙台
4. Yukiko Hata, Koshi Kinoshita, Koichi Mizumaki, Yoshiaki Yamaguchi, Keiichi Hirono, Fukiko Ichida, Naoki Nishida. Sudden Unexpected Death of the People under 50-years-old in Japanese Hot Baths: Molecular Analysis Using Next-generation DNA Sequencing. 第 80 回日本循環器学会学術集会、3 月 18 日、仙台
 5. Keiichi Hirono, Yukiko Hata, Asami Takasaki, Naruaki Miyao, Hideyuki Nakaoka, Keijiro Ibuki, Sayaka Ozawa, Naoki Nishida, Fukiko Ichida. Clinical and Genetic Characteristics in the Fetal Patients with Left Ventricular Noncompaction. 第 80 回日本循環器学会学術集会、3 月 19 日、仙台
 6. 木下 聡、島袋祐士、平辻知也、知念清治、廣野恵一、市田路子、畑 由紀子、西田尚樹：産褥期に発症した心不全で明らかになった、左室心筋緻密化障害の一例. 第 120 回日本循環器学会九州地方会、2016.6.25、大分
 7. 廣野恵一：ミニシンポジウム：小児循環器領域における iPS 細胞を用いた研究の現状「心筋症」 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2016.7.7、東京
 8. 廣野恵一、市田路子：パネルディスカッション：学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る「心筋症」 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2016.7.7、東京
 9. 小澤綾佳、廣野恵一、市田路子、米田徳子、米田 哲、齋藤 滋、中嶋隆彦：剖検で両心室に線維化と石灰化を認め胎児心筋緻密化障害が疑われた一例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、2016.10.8、東京
 10. 堀 香織、中村常之、小栗真人、岡部真子、廣野恵一、市田 路子：児の徐脈、多孔性筋性部心室中隔欠損、左室緻密化障害(LVNC)を契機に診断した HCN4 遺伝子変異の親子例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、2016.10.8、東京
 11. 吉田葉子、加藤有子、鈴 嗣敏、中村好秀、數田高生、押谷知明、中村香絵、川崎有希、江原英治、村上洋介、岡部真子、廣野恵一、市田路子：PRKAG2 変異による刺激伝導系異常を伴った肥大型心筋症 (HCM) の兄弟例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、2016.10.8、東京
 12. 廣野恵一、王 策、岡部真子、宮尾成明、仲岡英幸、伊吹 圭二郎、齋藤和由、小澤綾佳、市田路子：心筋緻密化障害の小児患者における予後 -心臓超音波検査の観点から -第 25 回日本小児心筋疾患学会、2016.10.8、東京
 13. 市田路子：教育講演 心筋緻密化障害 第 15 回日本心臓血管発生研究会 10 月 14 日、大阪
 14. 岡部真子、宮尾成明、仲岡英幸、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、市田路子：右心低形成(hypo RV)と肥大型心筋症(HCM)を合併した小児の一例. 第 36 回日本小児循環動態研究会、2016.10.21、金沢
 15. 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、2017.3.17、金沢
 16. 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、2017.3.18、金沢
 17. 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. 2017.6.3、富山
 18. 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、2017.7.8、浜松
 19. 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ー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、2017.7.8、浜松
 20. 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、2017.7.9、浜松

21. 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、2017.10.14、倉敷
22. 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、2017.10.14、倉敷
23. 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、2017.11.16、神戸
24. 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、2017.11.24、徳島
25. 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、2017.3.12、富山
26. 市田蒔子：特別企画 「先輩に学ぶキャリアの積み方・活かし方」地域医療を支える女性医師の活躍を支援する富山大学の試み. 第 120 回日本小児科学会 2017.4.14、東京
27. 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 2017.4.14、東京
28. 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 2017.7.8 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

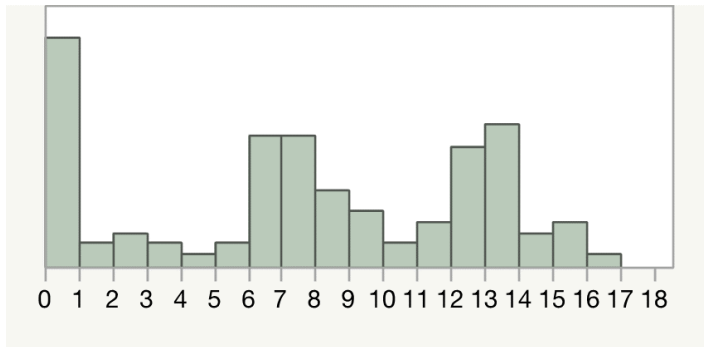
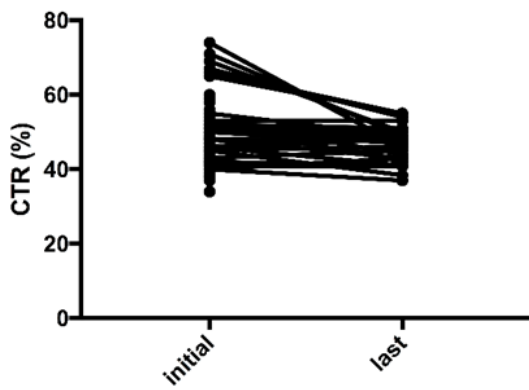
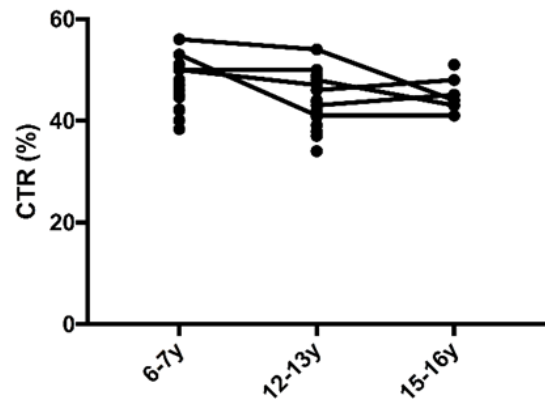


図 2. X 線上の心胸郭比および心臓超音波の FS の推移

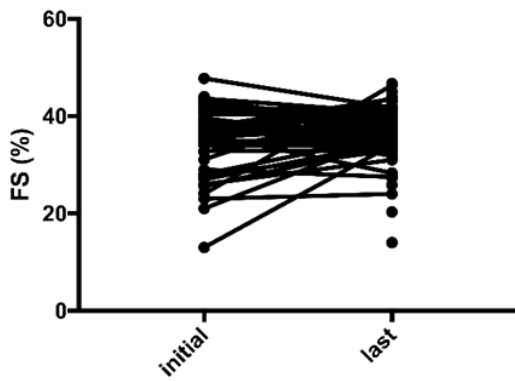
(A) 初診時と最終診断時の X 線上の心胸郭比の推移



(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

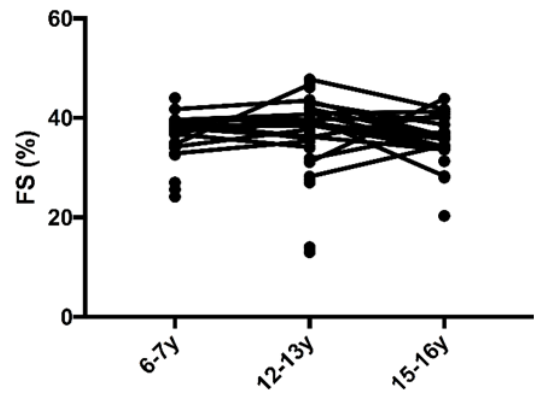
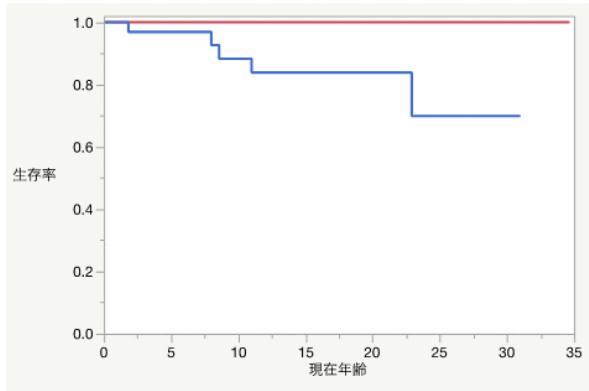


図 3. 心筋緻密化障害患者における時間生存解析

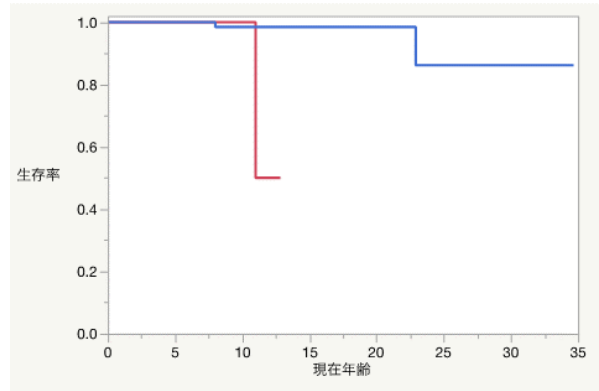
(A) 治療の有無から見た予後

(上段：無治療群、下段：治療群, $p=0.0013$)



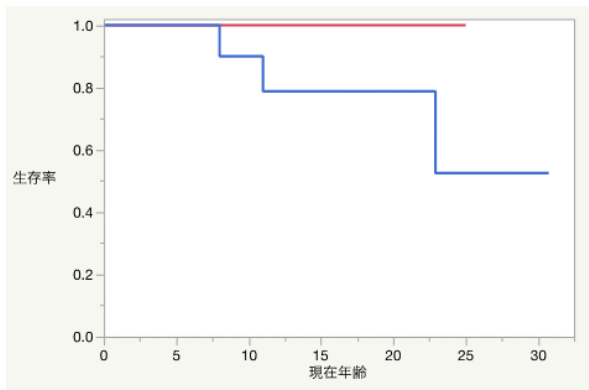
(B) 初診時の肺鬱血の有無から見た予後

(上段：肺鬱血が無い群、下段：肺鬱血群, $p=0.0007$)



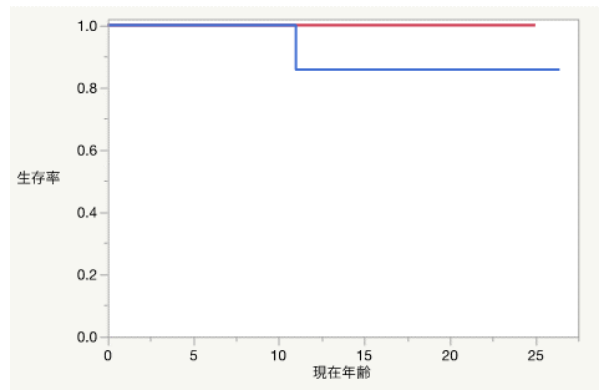
(C) 初診時の心臓超音波の FS から見た予後

(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%, $p=0.0070$)



平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を
反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』
（総合）研究報告書

小児の突然死の原因、不整脈原性右室心筋症、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】肥大型心筋症（HCM）は学校管理下突然死の主要な原因の一つであるが、救急蘇生による救命例が報告され始め、予後が改善している可能性が予想される。不整脈原性右室心筋症、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、不整脈原性右室心筋症、拘束型心筋症の実態を調査した。【対象と方法】1. 2004 年から 2011 年に学校災害共済給付制度に報告された心事故例中、原因が HCM と判断された例を検討した。2. 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、拘束型心筋症の実態を調査した。【結果】1. 調査期間中、HCM が原因の突然死は 29 例、蘇生後生存例は 15 例あった。生存例中、ICD 埋込後 1 例を除く 14 例で AED が使用された。死亡、生存例ともに男子が多かった。死亡例は幼稚園生や小学生に認めたが、生存例は中学・高校生のみであった。死亡例の 48%、生存例の 20%が事前に HCM と診断されていた。心事故は死亡、生存例とも運動中に多かった。2. ガイドライン作成に関する研究班で登録された 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。3. 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】1. 非医療従事者による AED の使用が普及し、2007 年以降は HCM による学校管理下心停止の救命事例が報告され始めた。心臓系突然死予防のため、適切な心電図学的抽出基準の策定が重要と考えられた。2. 不整脈原性右室心筋症、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

わが国では 2004 年 7 月に非医療従事者による自動体外式除細動器（AED）の使用が認められ

て以降、学校を含めた公共施設への設置が急速に進んでいる。近年は、学校管理下での AED 使用の報告がみられてきた。学校管理下におけ

る HCM の心事故の検討を行い、近年の救命措置の普及が、その病歴にどのように影響しているか調査した¹⁾。

不整脈原性右室心筋症(ARVC)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。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。どちらも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(RCM)の実態を調査するのが、本研究の目的である。

B. 研究方法

対象は、2004年から2011年に日本スポーツ振興センターが管轄する学校災害共済給付制度に報告された、小・中・高等学校、幼稚園および保育所の学校管理下での健康被害事例である。学校管理下の時間帯としては、学校教育を受けるために登校してから下校し終わるまでであるが、林間学校、臨海学校、修学旅行、部活動、定時制、通信制高校の教育施設内で起こった事故なども含まれる²⁾。このうち、死亡事例の中から心臓系突然死に分類された事例は218例あり、その報告資料の内容からHCMが原因で突然死したと判断される事例(以下、「死亡例」とする)を抽出した。さらに、心臓系突然死を除いた全ての事例(年間約200万事例)から、「心停止」、「AED」、「除細動」、「心筋症」によりキーワード検索を行って該当した140例を分析することにより、HCMを原因とする心停止からの蘇生成功例(以下「生存例」とする)を抽出した。「死亡例」と「生存例」の2群について、男女比、学校種、発症前診断の有無、AED装着の有無に加え、運動の有無・種類など発症時の状況を比較した。突然死の定義については、世界保健機構(WHO)の定義である「発症から24時間以内の予期せぬ内因(病)死」に加え、その状況から意識不明などのまま発症後数日から

数か月の期間を経て死亡した例を含めた²⁾。この制度の加入率は全国生徒の97%であり、実数調査として評価した。

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、ARVC、RCM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. 「死亡例」と「生存例」の推移

調査期間中の心臓系突然死218例のうち、HCMによる「死亡例」は29例(13.3%)であった。一方、キーワード検索該当の140例のうち、HCMによる心停止後の「生存例」は15例であった。これらの患者の予後を図1に示す。「生存例」は2006年までは報告がなく、2007年1例、2008年6例、2009年2例、2010年4例、2011年2例であった。

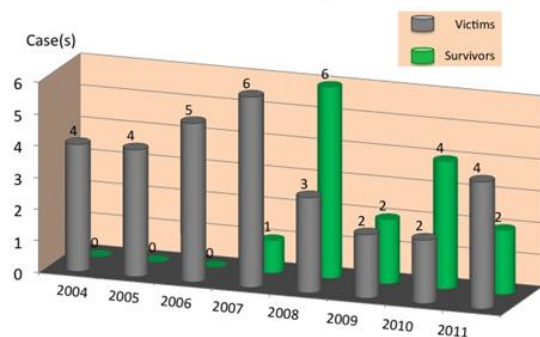


図1 HCM患者の予後

「死亡例」29例のうち、2004年および2005年にAEDの装着の報告はなく、2006年以降の報告例21例中14例(67%)でAEDの装着が確認された。

2. 性別

生存例29例と死亡例15例で性別を比較した。生存例では男：女=24：5、死亡例では男：女=10：5で死亡例に男児が多い傾向があったが、有意差は認めなかった($p=0.22$) (図2)。

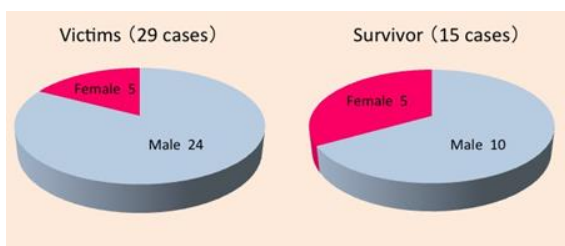


図2 死亡例、生存例の男女比

3. 学校種別

死亡例 29 例のうち、保育園・幼稚園 1 例、小学校 3 例、中学校 10 例、高等学校 15 例であったが、生存例 15 例中、中学校 8 例、高等学校 7 例で、小学校以下の学校種では生存例がいなかった (図 3)。

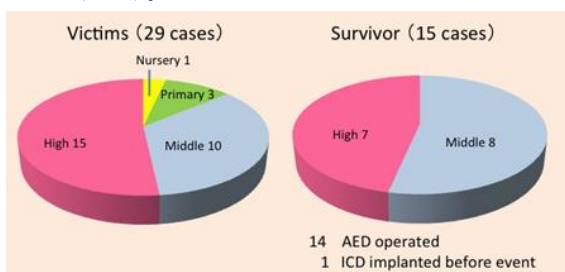


図3 死亡例と生存例の学校種別頻度

4. 心事故前の管理

死亡例では 29 例中 14 例が HCM と診断されて管理されていたが、生存例 15 例中 3 例しか HCM と診断されていなかった ($p=0.06$) (図 4)。また HCM と診断された 17 例は運動制限を受けていたが、心事故を発生していた。

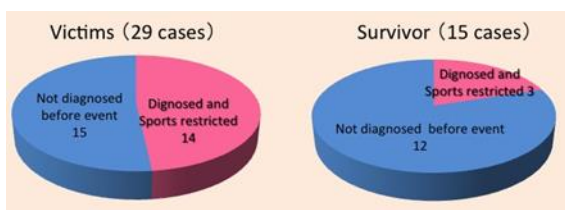


図4 心事故発生前の管理

5. 心事故発生時の状況

死亡例 29 例中、運動中 16 例、休み時間 6 例、登校・帰宅中 5 例、着席中 1 例、睡眠中 1 例であったが、生存例 15 例中、運動中 14 例、休み時間 1 例であり、生存例では運動中に心事故がおこり AED で究明された例が多かった (図 5)。

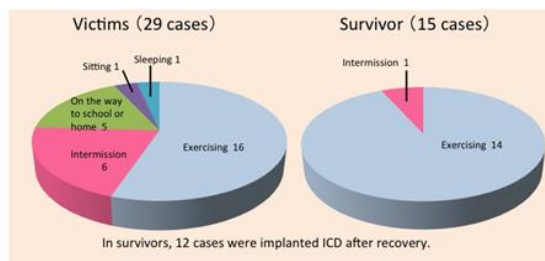


図5 心事故発生時の状況

6. 小児心筋症の内訳

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。

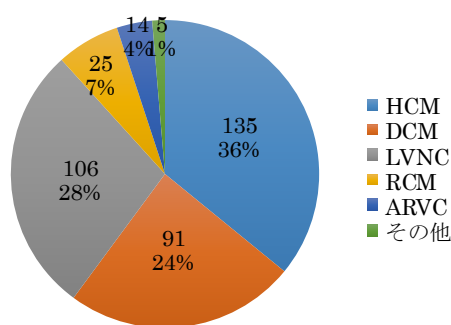


図6 各心筋症の割合

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

A. 不整脈原性右室心筋症

1. 不整脈原性右室心筋症の性差

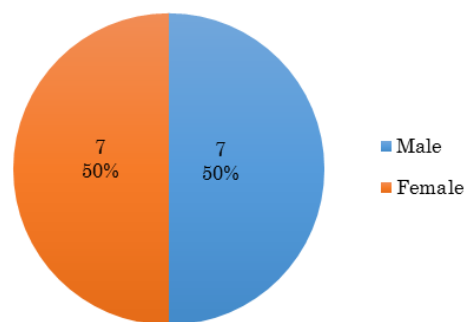


図7 不整脈原性右室心筋症の性差

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。

2. 不整脈原性右室心筋症の発見の動機

多くは学校心臓検診で発見されている（図 8）。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。

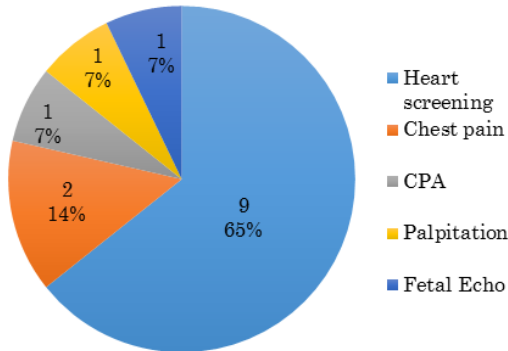


図 8 発見の動機

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

3. 不整脈原性右室心筋症の家族歴

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 9）

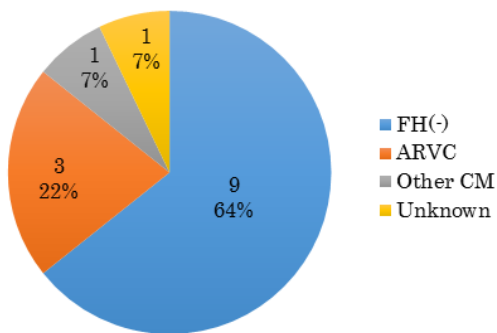


図 9 不整脈原性右室心筋症の家族歴

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

4. 不整脈原性右室心筋症の遺伝子診断

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 10）

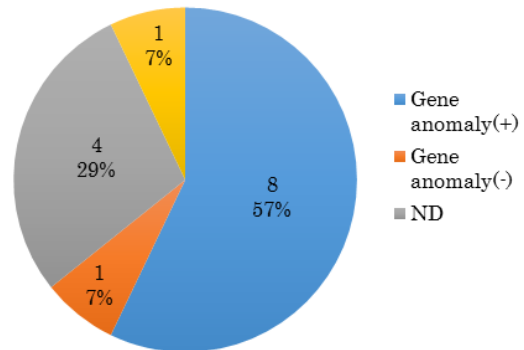


図 10 不整脈原性右室心筋症の遺伝子異常の頻度

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

5. 不整脈原性右室心筋症の治療

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 11）

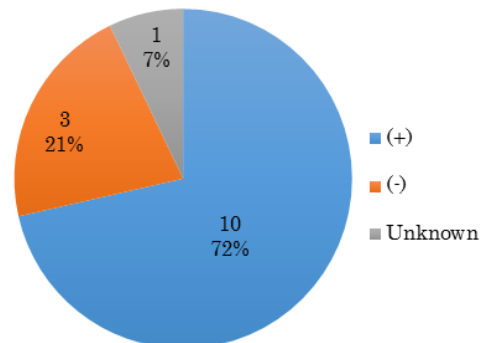


図 11 不整脈原性右室心筋症の治療

(+)：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 12）

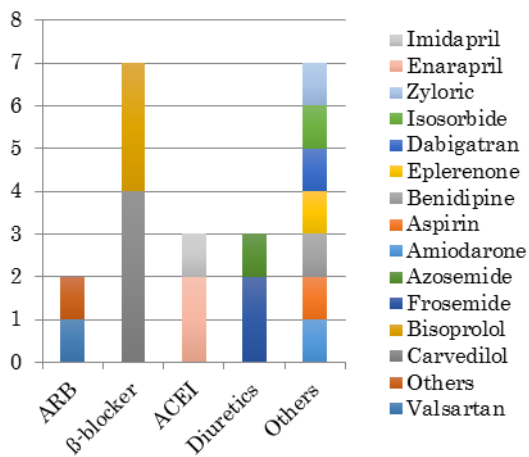


図 12 薬物療法

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

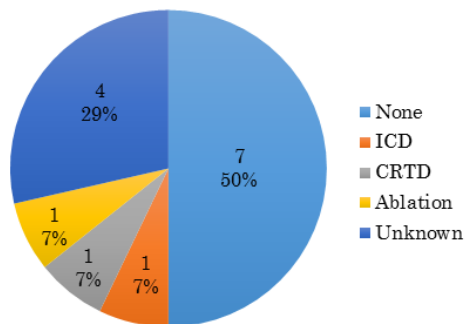


図 13 不整脈原性右室心筋症の非薬物療法
ICD：植え込み型除細動器、CRTD：両親室ペーシング機能付植え込み型除細動器、Ablation：カテーテルアブレーション、Unknown：不明

6. 不整脈原性右室心筋症の予後

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14) 不整脈原性右室心筋症の予後は非常に悪いと言える。

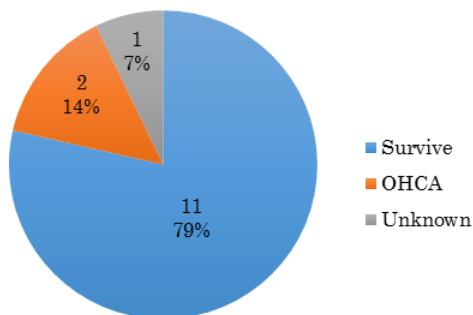


図 14 不整脈原性右室心筋症の予後

Survive：生存、OHCA：院外心停止、Unknown：不明

B. 拘束型心筋症

拘束型心筋症も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25例について臨床学的検討を行った。

1. 拘束型心筋症の性差

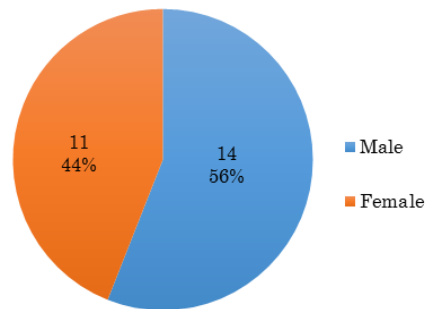


図 15 拘束型心筋症の性差

拘束型心筋症の性差は図15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。

2. 拘束型心筋症の発見の動機

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16)。

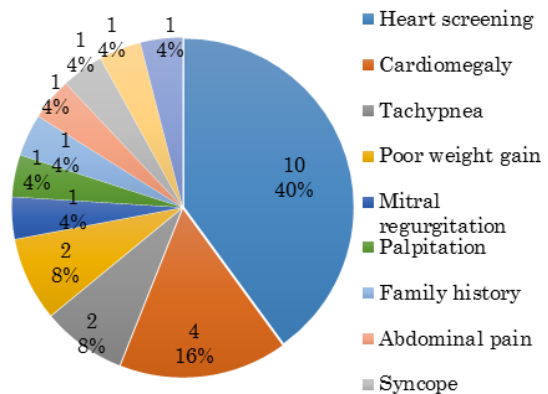


図 16 拘束型心筋症の発見の動機

Heart screening : 学校心臓検診、Cardiomegaly : 心拡大、tachupnea: 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

3. 拘束型心筋症の家族歴

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17)

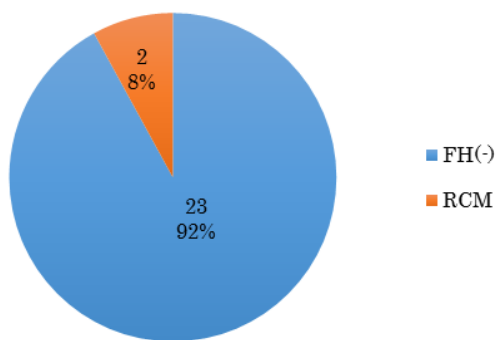


図17 拘束型心筋症の家族歴

FH(-): 家族歴なし、RCM: 拘束型心筋症の家族歴あり

4. 拘束型心筋症の遺伝子診断

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18)

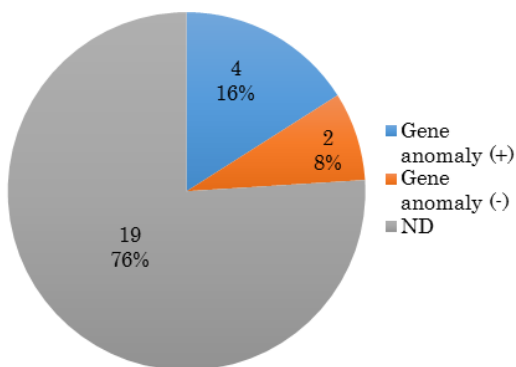


図18 拘束型心筋症の遺伝子異常の頻度

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

5. 治療

25例全例(100%)に治療が行われていた。(図19)

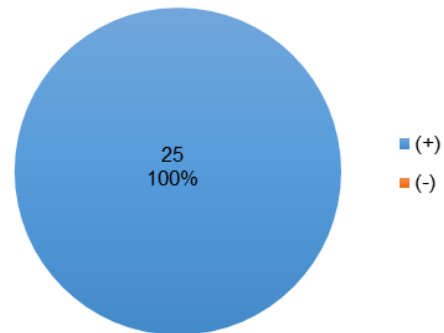


図19 拘束型心筋症の治療

(+): 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20)

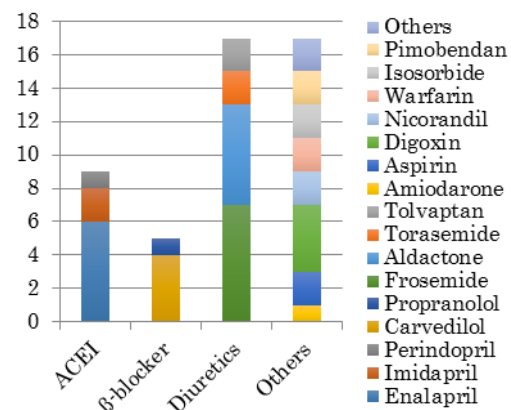


図20 拘束型心筋症の薬物療法

5. 拘束型心筋症の非薬物療法

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21)

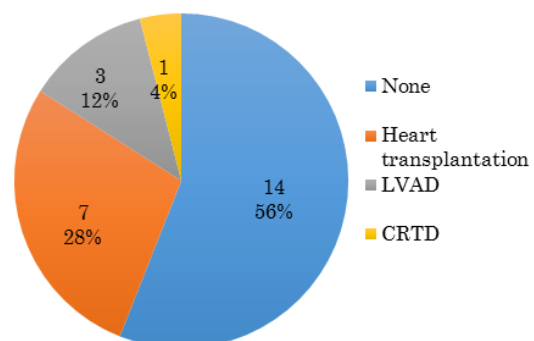


図21 拘束型心筋症の非薬物療法

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

6. 予後

9例(56%)が生存していたが、3例(19%)が死亡、2例が心臓移植、2例が院外心停止を起こしていた。(図22)拘束型心筋症の予後は非常に悪いと言える。

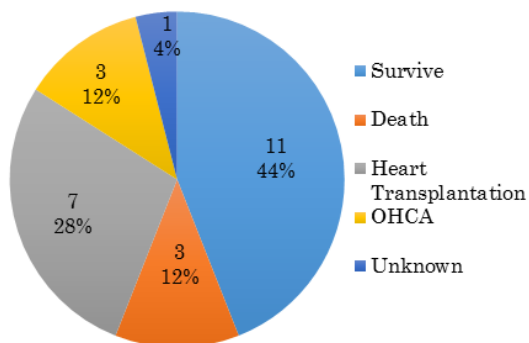


図22 拘束型心筋症の予後

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

D. 考察

1. HCMの突然死に関する検討

HCMは若年者の突然死の原因として最も多いものであり、若年者の突然死を予防する際に重要な疾患である^{3,5)}。2002年にわが国で行われた大規模な疫学調査では、HCMの年間死亡率は2.8%であり、死因としては不整脈が31.9%、心不全が21.3%であった^{3,6)}。

Maronらの報告では、若年者のスポーツに関連した突然死の原因としてHCMは最多で、26.4%であった⁷⁾。近年のわが国の報告では、若年者の病院外の心停止58例のうち、HCMは8例であり、そのうち学校での心停止が6例、運動中または運動後が4例であった⁸⁾。

今回の研究では、学校管理下における心臓系突然死事例総数218例中、HCMによる「死亡例」は29例(13.3%)で、以前よりもやや突然死の中での比率は減少している可能性がある。また、「死亡例」、「生存例」とともにHCMが原因の心事故は男児に多く、発症状況は運動中が最多であり、学校種では、「死亡例」、「生存例」とともに

高校生が最も多かった。

今回の研究により、学校管理下におけるHCMによる心停止について、2006年以前ではAEDが使われた報告はあるが「生存例」を認めなかったことと、2007年以降は、AEDによる救命事例が報告されるようになったことが明らかになった。「生存例」では、事前にHCMと診断されICD植え込みが行われていた1例を除いた全例で、AEDの装着が確認された。AEDを装着しても死亡した例もあるが、AED装着またはICD埋め込みなしに生存した例は認めなかった。さらに、AED装着までの時間や病院搬送までの時間が、救命の成否に強く関わったと考えられた。しかし、時間経過について詳細は不明であった。心事故予防の対策を検討するうえで、今後は詳細な記録を残していくことが必要であると考えられる。

2. ARVCの小児臨床像に関する検討

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、デスマプラキン、プラコフィリン2、*TGFβ3*、デスマグレイン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。

3. 拘束型心筋症の小児臨床像に関する検討

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* (alfa 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まれな疾患である。

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、パルスドプラー法で拡張早期波(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。心ブ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

1. HCM は若年者の心臓系突然死の主因となるが、非医療従事者による AED の使用が認められて以降、学校管理下における心停止が救命されるようになってきた。心臓系突然死の予防のために、適切な心電図学的抽出基準の策定が必

要と考えられた。

2. 不整脈原性右室心筋症、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、不整脈原性右室心筋症、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考えられた。また不整脈原性右室心筋症では遺伝子診断が重要であることが結論づけられた。

参考文献

1. 阿部百合子、鮎沢 衛、加藤雅崇、渡邊拓史、趙 麻美、小森暁子、大熊洋美、市川理恵、神山 浩、住友直方、伊東三吾、高橋昌里：学校管理下における肥大型心筋症による心事故発生状況の変化. *Ped Cardiol Cardiac Surg* 31(5): 240–245, 2015
2. 鮎沢 衛、伊東三吾、岡田和夫、ほか：学校における突然死予防必携 (改訂版). 第 2 版, 1 刷, 東京, 独立行政法人日本スポーツ振興センター, 2011
3. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy: A common cause of sudden death in the young competitive athlete. *Eur Heart J* 1983; 4 Suppl F:135-144
4. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, et al: Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 29:1636-1643
5. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, et al: Incidence of cardiovascular sudden death in Minnesota high school athletes. *Heart Rhythm* 2013; 10: 374-377
6. Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, et al: Epidemiology and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: Results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66: 323-336
7. Maron BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003;349:1064-1075
8. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, et al: Circumstances and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in elementary and middle school students in the era of public-access defibrillation. *Circ J* 2014;78: 701-707

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Shimizu A, Mitsuhashi T, Nitta T, Mitamura H, Kurita T, Abe H, Nakazato Y, Sumitomo N, Kadota K, Kimura K, Okumura K; Committee for Implantable Devices Enrollment and Assessment in the Japanese Heart Rhythm Society: Japan Implantable Devices in Coronary Artery Disease (JID-CAD) study design. **Journal of Arrhythmia**. 2015;31(2):83-7
2. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota S. Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. **J Rheumatol**. 2015;42(4):712-22
3. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. **Int J Cardiol**. 2015;190:393-402.
4. Kojima T, Yasuhara J, Kumamoto T, Shimizu H, Yoshida S, Kobayashi T, Sumitomo N. Usefulness of the Red Blood Cell Distribution Width to Predict Heart Failure in Patients with a Fontan Circulation, **Am J Cardiol**. 2015;116(6):965-8
5. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, Tanaka K, Minota S. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. **Ann Rheum Dis**. 2016 ;75(9):1654-60.
6. Kumamoto T, Sumitomo N, Kobayashi K, Yasuhara J, Shimizu H, Yoshida S: Implantation of iliofemoral stents; A novel approach for a bilateral occlusion of the iliofemoral vein in a patient with a Glenn's operation, **Heart Rhythm Case Reports**, 2016; 2(2):138-141
7. Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome in Children, **Circ J**, 2016; 80(3): 598 - 600
8. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, **J Arrhythm** 2016;32(5):344-351
9. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, Kamakura T, Nakajima I, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y, Shiraishi I, Horie M, Shimizu W. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment. **Circ J**. 2016;80(9):1907-15.
10. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Kawamura M, Ohno S, Itoh H, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Patient-Specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PLoS One**. 2016;11(10):e0164795
11. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M: Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan, **Eur J Pediatr** 2016;175(12):1921–1926
12. Hata H, Sumitomo N, Ayusawa M, Shiono M. Biventricular repair of pulmonary atresia with intact ventricular septum and severely hypoplastic right ventricle: a case report of a minimum intervention surgical approach. **J Cardiothorac Surg**. 2016; 11(1):94
13. 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
14. 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
15. 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.
16. 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
17. 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.
18. 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
19. 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

[和文]

1. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、小島拓朗、霞葉茂樹、小林俊樹、岩崎美佳、岡田公章、保土田健太郎、柘岡 歩、鈴木孝明、住友直方：先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、**Progress in Medicine.** 2016; 36(suppl 2):1755-1757
2. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、霞葉茂樹、小林俊樹、岡 健介、片岡功一：左室自由壁副伝導路を介する permanent form of junctional reciprocating tachycardia (PJRT)の乳児例、**心臓**, 2015;47(supple 2): 44-49
3. 趙 麻未、安原潤、熊本崇、清水寛之、小島拓朗、霞葉茂樹、小林俊樹、住友直方：頻拍停止後にニアミス乳幼児突然死を起こした WPW 症候群と左室心筋線密化障害を合併した乳児例、**Therapeutic Research.** 2015; 36(10): 948-51
4. 熊本崇、住友直方、霞葉茂樹、趙麻未、安原潤、小島拓朗、清水寛之、小林俊樹、保土田健太郎、宇野吉雅、柘岡歩、鈴木孝明：房室結節リエントリー頻拍との鑑別を要した Junctional Ectopic Tachycardia (JET) の大動脈離断症術後乳児例、**Therapeutic Research.** 2015; 36(10): 959-64
5. 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、霞葉 茂樹、小林俊樹、住友直方：WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対するアミオダロンの使用経験、**Progress in Medicine.** 2016; 36 (Supple 1): 420-423
6. 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、霞葉茂樹、小林俊樹、森 仁：His 束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: Key Note of Joint Session AEPC and JSPCCS: Screening and prevention of sudden cardiac death in the general paediatric population, Association of European Pediatric Cardiology 2015, Prague, Czech, 2015.5.21
2. Naokata Sumitomo: Current topics of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Japanese Heart Rhythm Society & Japanese Society of Electrocardiology 2015, Tokyo, 2015.7.30
3. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Re-synchronization therapy in pediatric cardiology, CHD preceptorship, Barcelona, Spain, 2015.10.19
4. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Experience and prophylaxis recommendations of palivizumab in Japan, CHD preceptorship, Barcelona, Spain, 2015.10.20
5. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Challenges of LQTS in children, In Genetics 7: Latest in the Clinical and Genetic Aspects of congenital LQTS, 8th Asian Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.21
6. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device? In Paeds 9: Paediatric EP Matters for Judgement, 8th Asian Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
7. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Japanese Heart Disease Screening in Schools, 2nd Annual Think Tank on Prevention of Sudden Cardiac Death in the Young: Developing A Rational, Reliable & Sustainable National Health Care Resource, Miami, USA, 2016.2.18
8. Naokata Sumitomo: Invited Lecture, Congenital Heart Disease and Inherited Arrhythmia, In Sudden Cardiac Death Prevention in Children and CHD Patients Sponsored by PACES, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2016, Seoul, South Korea, 2016.10.14
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Krystien V. Lieve, Judith M. Verhagen, Christian van der Werf, Freek van den Heuvel, Wataru Shimizu, Akihiko Nogami, Hitoshi Horigome, Harry J. Crijns, A. Christian Blank, Ans C. Wiesveld, Nico A. Blom, Naokata Sumitomo, Irene de Graaf-van de Laar, Arthur A. Wilde: Linking the heart and the brain: Neuropsychiatric abnormalities in patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.15
14. Christian van der Werf, Krystien V. Lieve, Sami Viskin, Prince J. Kannankeril, Aiba Takeshi, Frederic Sacher, Wataru Shimizu, Naokata Sumitomo, Albert R. Willems, Maurits J. van der Veen, Andrew D. Krahn,

- Antoine Leenhardt, Arthur A. Wilde: Five-year follow-up of patients receiving flecainide for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.15
15. Hiro Kawata, Seiko Ohno, Naokata Sumitomo, Moritoshi Funasako, Tsukasa Kamakura, Ikutaro Nakajima, Heima Sakaguchi, Aya Miyazaki, Koji Miyamoto, Yuko Y. Inoue, Hideo Okamura, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Kengo F. Kusano, Shiro Kamakura, Minoru Horie, Wataru Shimizu: Triggers of cardiac events in RYR2 positive CPVT patients before and after optimal medical treatment. Importance of exercise restriction and avoidance of emotional stress especially in younger patient. Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.14
16. Naokata Sumitomo, Takashi Kumamoto, Jun Yasuhara, Hiroyuki Shimizu, Takuro Kojima, Shigeki Yoshiba, Toshiki Kobayashi, Ami Cho, Akiko Komori, Masataka Kato, Hirofumi Watanabe, Hiromi Okuma, Yuriko Abe, Shino Chinen, Hiroshi Kamiyama, Mamoru Ayusawa: Characteristics of pediatric Brugada Syndrome, Association for European Pediatric Congenital Cardiology 2015, Prague, Czech, 2015.5.20
17. Ami Cho, Hiroshi Kamiyama, Masataka Kato, Hirofumi Watanabe, Akiko Komori, Yuriko Abe, Shino Chinen, Mamoru Ayusawa, Shori Takahashi, Tadateru Takayama, Atsushi Hirayama, Yamamoto T, Naokata Sumitomo: Team Approaching for Pregnancy and Delivery in patients with Severe Coronary Arterial Lesions After Kawasaki Disease, Association for European Pediatric Congenital Cardiology 2015, Prague, Czech, 2015.5.22
18. Takashi Kumamoto, Naokata Sumitomo, Jun Yasuhara, Takuro Kojima, Hiroyuki Shimizu, Shigeki Yoshiba, Toshiki Kobayashi, Yoshimasa Uno, Ayumu Masuoka, Takaaki Suzuki: Acute effect of amiodarone and nifekarant to control of tachyarrhythmias in children with post surgical congenital heart disease, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
19. Takashi Kumamoto, Naokata Sumitomo, Ami Chou, Jun Yasuhara, Takuro Kojima, Hiroyuki Shimizu, Shigeki Yoshiba, Toshiki Kobayashi, Yoshimasa Uno, Ayumu Masuoka, Takaaki Suzuki: How to prevent sinus node dysfunction after PAPVC repair: Investigation after Williams procedure, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
20. Robert Tulloh, Constancio Medrano-Lopez, Paul Checchia, Claudia Stapper, Naokata Sumitomo: Congenital Heart Disease and Respiratory Syncytial Virus Global Expert Exchange, 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Rome, Italy, 2016.6.1-4
21. Naokata Sumitomo, Aya Miyazaki, Heima Sakaguchi, Mari Iwamoto, Hideaki Ueda, Chiho Tokunaga, Motoki Takamuro, Kiyohiro Takigiku, Jun Yoshimoto, Naoki Ohashi, Kazuhiro Takahashi, Taketo Anze: A prospective multicenter, open-label study of landiolol for tachyarrhythmias in children: Control of the heart rate in infant and child arrhythmias using landiolol (HEARTFUL) study, Cardiostim 2016, Nice, France, 2016.6.8-11
22. K.V. Lieve, Christian van der Werf, M.J. Bos, E. Zorio, I. Denjoy, T.M. Roston, J. Ingles, T. Robyns, M. W. Tanck, T. Aiba, M.P. van den Berg, U. Chorin, S.A. Ostby, Wataru Shimizu, Naokata Sumitomo, F. Sacher, P. J. Kannankeril, V. Probst, S. Viskin, A.D. Krahn, C. Semsarian, S. Sanatani, M.J. Ackerman, Antoine Leenhardt, Arthur A. Wilde: Efficacy of Flecainide in a Large Cohort of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie Najaarscongres 2016, Utrecht, Holland, 2016.11.5
23. Masao Yoshinaga, Seiko Ohno, Hiroya Ushinohma, Seiichi Sato, T Miyamoto, Nobuo Tauchi, Hitoshi Horigome, Naokata Sumitomo, Yuu Kucho, Hiroshiko Shiraishi, T Hata, N Nomura, Minoru Horie, Naomasa Makita, Masami Nagashima: ECG Screening of 1 month old infant may prevent out-of hospital cardiac arrest in infancy, American Heart Association Scientific

- Session 2016, New Orleans, USA, 2016.11.13
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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: 遺伝性不整脈、ACHD 診療 basic course, 診療の state of art, 第 12 回成人先天性心疾患セミナー、東京、2015.6.28
2. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、第 15 回九州・沖縄小児救急医学研究会、宮崎、2015.8.8
3. 住友直方: 日本の学校心臓検診の現状と問題点、平成 27 年度学校医研修会、津、2015.9.13
4. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、第 19 回福島県小児循環器研究会、福島、2015.10.10
5. 住友直方: 器質的心室頻拍(先天性心疾患)、日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋期大会 2015、カテーテルアブレーション研修セミナー、福島、2015.10.17
6. 住友直方: 特別講演; 小児不整脈の進歩、第 3 回 日立の医療を考える会、日立、2015.10.28
7. 住友直方: 1 枚の心電図からの予後推定(1):2 次検診以降の精査方法、学校検診ワークショップ 特別講演、第 20 回日本小児心電学会、静岡、2015.11.28
8. 住友直方: 特別講演、遺伝性不整脈、ICD 友の会・講演会、東京、2015.12.5
9. 住友直方: 特別講演; 小児の不整脈について、土屋小児科連携医療研究会、久喜、2016.2.15
10. 住友直方: 特別講演、胎児、新生児の不整脈、第 32 回山形不整脈研究会、山形、2016.6.17
11. 住友直方: 特別講演、当直に役立つ不整脈診療・基礎から応用、東京医科歯科大学小児科マンデーセミナー、東京、2016.6.20
12. 住友直方: 特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 287 回新潟循環器談話会、新潟、2016.7.2
13. 住友直方: 特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 25 回大分心電図研究会、大分、2016.7.29
14. 住友直方: 特別講演、小児の不整脈、第 21 回桜越

- 会、川越、2016.9.8
15. 住友直方: 特別講演、CPVT の最近の話題、遺伝性不整脈と心疾患、第 29 回九州小児不整脈研究会、佐賀、2016.10.30
 16. 住友直方: 特別講演、学校心臓検診と小児不整脈、第 26 回茨城県小児循環器研究会、筑波、茨城、2016.11.2
 17. 住友直方: 特別講演、胎児、新生児、乳児の不整脈、第 20 回ゆずの木周産期病診連携セミナー、坂戸、2017.1.23
 18. 住友直方: 教育講演、WPW 症候群に対するカテーテル治療戦略、第 28 回日本 JPIC 学会、東京、2017.1.27
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 住友直方: CPVT、第 32 回 犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19
 23. 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SSIONAL 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
 24. 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
 25. 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
 26. 住友直方: How to use cryoablation for children、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
 27. 住友直方: 小児の不整脈に対するデバイス治療の現状と問題点、JHRS & JCE 2015、東京、2015.7.31
 28. 三谷義英、大槻祥一郎、淀谷典子、大橋啓之、澤田博文、太田邦雄、住友直方: 児童生徒の心臓性突然死防止に向けて: 学校検診と救急蘇生の新たなエビデンス、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
 29. 住友直方: 日本小児循環器学会ジョイントシンポジウム、市民による除細動の時代の児童生徒、若年成人の心臓性突然死対策、不整脈からみた小児突然死、第 63 回日本心臓病学会、横浜、2015.9.18
 30. 住友直方: 遺伝性不整脈と先天性心疾患、先天性心疾患-突然死予防のための up-date-、第 8 回植込みデバイス関連冬季大会、北九州、2016.2.6
 31. 住友直方: シンポジウム III、学校心臓検診の問題点、第 63 回日本小児保健協会学術集会、大宮、2016.6.25
 32. 住友直方、堀米仁志、三浦 大、小野 博、鈴木嗣敏、佐川浩一、牛ノ濱大也: シンポジウム4最新の不整脈診断と治療、小児の頻脈性不整脈を対象としたランジオーロールの前向き多施設共同治験 (HEARTFUL study); 小児の臨床試験立案の経験から、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.6
 33. 住友直方: ミニシンポジウム2学校心臓検診ガイドラインの解説、日本の学校心臓検診の現状と問題点、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
 34. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、岡田公章、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明、住友直方: シンポジウム II 「アミオダロンの役割と今後の展望」先天性心疾患術後不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 21 回アミオダロン研究会、東京、2016.9.10.1
 35. 住友直方: シンポジウム 14 小児の内科的スポーツ障害、心臓突然死、不整脈、第 27 回日本臨床スポーツ医学会、幕張、千葉、2016.11.6
 36. 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
 37. 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
 38. 安原 潤、小林俊樹、熊本 崇、小島拓朗、清水寛之、葎葉茂樹、住友直方: 上室性頻拍を合併した成人心房中隔欠損症に対する経皮的心房中隔欠損閉鎖術後の長期経過、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.16

39. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、清水寛之、熊本 崇、小島拓朗、住友直方、鈴木孝明、柘岡 歩、宇野吉雅、加藤木利行: 左心低形成症候群フォンタン到達率向上のための Modified hybrid strategy、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.16
40. 岩本真理、長嶋正實、吉永正夫、住友直方: 学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
41. 熊本 崇、住友直方、安原潤、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、細田隆介、柘岡 歩、宇野吉雅、鈴木孝明: Partial anomalous pulmonary venous connection(PAPVC)修復術; Williams 法後の一過性洞機能低下についての検討、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
42. 堀米仁志、高橋一浩、石川康宏、林 立申、加藤愛章、中村昭宏、野崎良寛、高橋実穂、住友直方、岩本真理、吉永正夫: 主成分分析と独立成分分析を用いた先天性 QT 延長症候群の T 波の解析 -LQT1 と LQT3 における解析-、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
43. 倉岡彩子、牛ノ濱大也、井福俊充、中村 真、佐川浩一、石川司朗、住友直方、大野聖子、堀江 稔: カテコラミン感受性多形性心室頻拍 CPVT に対する当院での治療経験、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
44. 安原 潤、葭葉茂樹、小林俊樹、熊本 崇、小島拓朗、清水寛之、住友直方: 先天性心疾患術後早期に行った心臓カテーテル検査およびカテーテルインターベンション、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
45. 小島拓朗、小林俊樹、葭葉茂樹、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、住友直方: Semi-compliant balloon 不応の術後肺動脈狭窄に対する noncompliant balloon の有用性の検証、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.16
46. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、清水寛之、熊本 崇、安原 潤、住友直方: カテーテル操作技術の向上を目的とした、微細な回転操作が可能な静脈専用シースの開発、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.16
47. 柘岡 歩、細田隆介、宇野吉雅、加藤木利行、住友直方、鈴木孝明: 当院における先天性心疾患・小児例へのペーシングデバイス治療の現況、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
48. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、清水寛之、熊本 崇、安原 潤、住友直方、柘岡 歩、宇野吉雅、鈴木孝明: 成人先天性心疾患に対するカテーテル治療、症例数・疾患・治療内容とその変化、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
49. 清水寛之、安原 潤、熊本 崇、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、宇野吉雅、柘岡 歩、鈴木孝明、加藤木利行: 心房中隔欠損症治療後の心電図変化についての検討、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
50. 小島 拓朗、安原 潤、熊本 崇、清水 寛之、葭葉茂樹、小林 俊樹、住友直方: Fontan 循環における心不全の指標としての RDW の有用性、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
51. 宇野吉雅、鈴木孝明、柘岡 歩、細田隆介、加藤木利行、小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、清水寛之、安原 潤、住友直方: Fontan 術後遠隔期における凝固・線溶系機能の変化は施設間で異なるか? ~2 施設における経験と今後の課題について~、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
52. 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対する Amiodarone の使用経験、第 20 回アミオダロン研究会、東京、2015.10.3
53. 趙 麻未、安原 潤、熊本崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: 2:1 房室ブロックを呈した先天性 QT 延長症候群の新生児例、第 47 回埼玉不整脈ペーシング研究会、埼玉、2015.12.12
54. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、清水寛之、熊本 崇、安原 潤、趙 麻未、住友直方: Norwood+BDG 後に左肺動脈が閉塞した HLHS 症例での Nightmare、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.28
55. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、趙 麻未、安原 潤、清水寛之、小林俊樹、住友直方: 右下腹壁動脈損傷

- により後腹膜、腹腔内出血を来した新生児に対する緊急コイル閉鎖術、第27回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.29
56. 葎葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、趙 麻未、小島拓朗、清水 寛之、熊本 崇、住友直方、鈴木孝明、枘岡 歩：体循環動脈管依存性先天性心疾患に対する PDA stent 留置 -適応の明確化、安全な留置方法-、第27回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.30
57. 安原 潤、趙 麻未、熊本 崇、小島拓朗、清水寛之、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方：先天性心疾患術後早期に行った緊急ステント留置、第27回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.30
58. 小島拓朗、熊本 崇、葎葉茂樹、趙 麻未、安原 潤、清水寛之、小林俊樹、住友直方：CVカテーテル挿入時の下腹壁動脈損傷により後腹膜出血をきたし、緊急コイル閉鎖術により救命しえた新生児例、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.6
59. 安原 潤、葎葉茂樹、戸田紘一、熊本 崇、小島拓朗、清水寛之、小林俊樹、住友直方：乳児狭窄病変に対する腎動脈用stent留置、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
60. 小林俊樹、葎葉茂樹、小島拓朗、清水寛之、安原 潤、熊本 崇、趙 麻未、住友直方：APCAコイル塞栓術におけるコイル数削減の試み、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
61. 戸田紘一、小林俊樹、小島拓朗、葎葉茂樹、住友直方、宇野吉雅、枘岡 歩、鈴木孝明：Glenn手術及び横隔膜縫縮術を実施した児の体肺側副血行に対するコイル塞栓術、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
62. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葎葉茂樹、小林俊樹、保土田健太郎、宇野吉雅、枘岡 歩、鈴木孝明：一時体外ペーシングワイヤー抜去後に緊急手術を要した心タンポナーデ症例の検討、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
63. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葎葉茂樹、小林俊樹、宇野吉雅、枘岡 歩、鈴木孝明：当院におけるASD・VSD術後の一時体外ペーシングワイヤー留置に対する実態調査～全例ペーシングワイヤー留置は必要か？～、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
64. 吉永正夫、堀米仁志、住友直方、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、泉田直己、阿部勝己、緒方裕光、高橋秀人：新しい「小児心電図の基準値」を用いた小児期肥大型心筋症の心電図抽出基準に関する検討、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.8
65. 葎葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、趙 麻未、小島拓朗、清水寛之、熊本 崇、住友直方、鈴木孝明、枘岡 歩、宇野吉雅：左心低形成症候群に対する治療戦略 -カテーテルインターベンションの重要性-、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.8
66. 戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方：海外出生で治療が遅れ肺高血圧を呈したが、Fontan術に到達し得た1例、第7回北関東肺循環研究会、埼玉、2016.8.2
67. 葎葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方：フォンタン手術後胸水に対する対肺動脈側副血行路コイル塞栓術-胸腔ドレイン早期抜去に向けての治療戦略-、第22回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2016.9.10
68. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、住友直方：Occlutech®閉鎖栓による経皮的心房中隔欠損閉鎖術、第165回日本小児科学会埼玉地方会、埼玉、2016.9.24
69. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方：当院で経験した拡張型心筋症の乳幼児例、第25回日本小児心筋疾患学会、東京、2016.10.8
70. 戸田紘一、森 仁、小柳 喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方：繰り返す悪心・嘔吐で発見された心室頻拍の1例、埼玉循環器談話会、川越、2016.11.5
71. 森 仁、住友直方、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、岩永史郎、西村重敬、村松俊裕、松本万夫：房室結節リエントリー性頻拍にHis束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第21回日本小児心電学会、名古屋、2016.11.19

72. 森 仁、住友直方、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、岩永史郎、西村重敬、村松俊裕、松本万夫:房室結節リエントリー性頻拍にHis束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第49回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2016.12.10
73. 森 仁、住友直方、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、岩永史郎、西村重敬、村松俊裕、松本万夫:His束近傍の副伝導路に対してFreezor Xtraにより治療に成功した小児例、第29回臨床不整脈研究会、東京、2017.1.14
74. 森 仁、住友直方、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、岩永史郎、西村重敬、村松俊裕、松本万夫:房室結節リエントリー性頻拍にHis束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第243回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2017.2.4
75. 小柳 喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方:Fontan candidate の Veno-Venous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置-短絡を残さない適切なデバイスサイズは?、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.26
76. 小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳喬幸、住友直方:肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション-インターベンションは予後を改善できているのか?、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
77. 戸田紘一、小林俊樹、小柳 喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方:Occlutech-FF2®閉鎖栓治療後のデバイスの形状変化の臨床的検討、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
78. 葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳 喬幸、小島拓朗、住友直方、鈴木 孝明、枘岡 歩:大動脈弁狭窄を合併した大動脈離断、大動脈狭窄症に対する治療戦略-当院における Hybrid strategy の役割-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
79. 葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳 喬幸、小島拓朗、住友直方:Fontan 手術後に遷延する胸水に対する肺動脈側副血行路コイル塞栓術-術前の塞栓術は無効だったのか-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.28
80. 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、高橋薔里、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ランジション、第 120 回日本小児科学会、東京、2017.4.14
81. Jun Yasuhara, Takashi Kumamoto, Takuro Kojima, Hiroyuki Shimizu, Shigeki Yoshida, Toshiki Kobayashi, Naokata Sumitomo: Predictors of early postoperative arrhythmias in children after Fontan operation, Japanese Heart Association 2017, 金沢、2017.3.17
82. 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
83. 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
84. 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
85. 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
86. 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
87. 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の有効性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
88. 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
89. 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
90. 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
91. 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
92. 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
93. 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
94. 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
95. 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、第 37 回日本小児循環動態研究会、秋田、2017.10.28
96. 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, 柘岡 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
97. 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
98. 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
99. 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 時間自動計測のビットフォール、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
100. 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
101. 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
102. 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, 柘岡 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
103. 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, 柘岡 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
104. 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
105. 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
106. 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
107. 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
108. 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
109. 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
110. 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
111. 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
112. 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 |

思春期以降に診断された拡張型心筋症の病態に関する研究

研究分担者 大野聖子¹⁾、堀江 稔²⁾

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

研究要旨

【目的】小児期に診断される拡張型心筋症（Dilated Cardiomyopathy, DCM）は重症例も多いが、良好な経過をたどるものも少なくない。しかし、思春期まで経過観察された DCM 症例の報告は少なく、早期に診断された症例と思春期以降に診断された症例の違いも明らかにはされていない。そこで本研究では、中学 3 年生以降まで経過観察された DCM 症例について、その特徴について比較検討を行う。【対象と方法】対象は中学 3 年生または高校生時に DCM として登録された 29 人（男性 18 人、女性 11 人）。このうち、中学 2 年生以前に受診歴のある患者は 19 人（男性 11 人、女性 8 人、Group A）で、中学 3 年生以降に受診した 10 人（男性 7 人、女性 3 人、Group B）について、臨床像や心エコー所見について比較した。【結果】受診契機・合併所・予後に Group A と B で大きな違いはなかった。本研究のコホートでは受診契機及び合併症として、DMD が最も多かった。心エコー所見については、Group B の方が初診時に左室拡張末期径の拡大及び左室短縮率低下を示している患者が多い傾向にあった。BNP 値は大きな変動を示さない患者が多く、急激に上昇した患者は予後不良であった。【結論】思春期まで経過観察された患者は、予後良好の患者が多かったが、一部の患者は予後不良の転機をとることがあり、早期のリスク層別化を可能になる方法の開発が望まれる。

A. 研究目的

小児期に診断される拡張型心筋症（Dilated Cardiomyopathy, DCM）は、心移植を必要とするものや致死性不整脈を合併する重症例から、軽症例まで様々である。また基礎疾患として、若年発症であれば、サルコメア遺伝子異常による先天性 DCM がある一方、思春期以降は心筋炎後の DCM もある。ただ小児から成人期への移行時の病態については不明な点が多い。そこで本研究では、思春期以降に診断された DCM 患者の病態を明らかにするため、エコー所見等について検討を行った。

B. 研究方法

対象患者：中学 3 年生または高校生時に DCM として登録対象 5 施設のいずれかを受診した 29

人（男性 18 人、女性 11 人）。このうち、中学 2 年生以前に受診歴のある患者は 19 人（男性 11 人、女性 8 人、Group A）で、中学 3 年生以降に受診した 10 人（男性 7 人、女性 3 人、Group B）について比較した。

調査・検査項目：受診契機、合併症、家族歴、予後、心エコー所見{左室拡張末期径、短縮率 (FS)}、BNP 値
（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究に関する倫理指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。得られた被験者のデータや個人情報には、研究責任者及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

受診契機

	学校検診	DMD	症状	その他
Group A	4	4	2	9
Group B	3	2	3	2

いずれの群でも学校検診を契機とした受診が多かったが、Duchene 型筋ジストロフィー (DMD) に伴う DCM として受診する患者も多かった。症状としては風邪・肺炎症状が 2 人、心不全、動機、眼前暗黒感がそれぞれ 1 人ずつだった。その他には家族検診例や心合併症が含まれる。学校検診を受診契機とした患者のうち、Group A の 1 人は心移植の転機をとり、Group B の 1 人は院外心停止を生じている。

合併症

	あり		なし
	DMD	その他	
Group A (n=19)	4	5	10
Group B (n=10)	2	2	6

いずれの群でも約半数の患者に合併症があり、DMD が最多であった。それ以外の合併症では Group A では先天性心疾患が 2 名、ミオパチーが 2 名、急性リンパ性白血病が 1 名であった。Group B ではミオパチーと水腎症であった。

家族歴

22 人が家族歴を確認でき、7 人に家族歴を認めた。4 人は同胞、2 人は父親、1 人は祖父が DCM と診断されていた。

予後

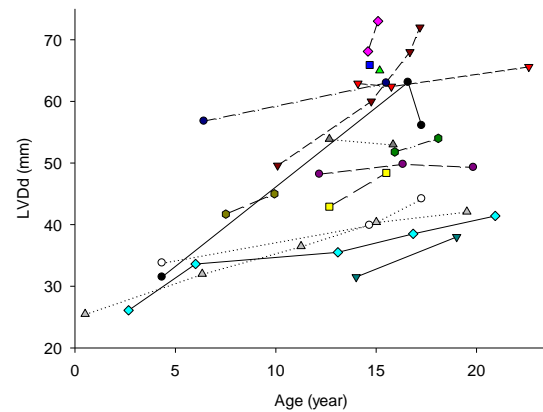
	生存	死亡	OHCA	心移植	不明
A	13	0	1	1	4
B	4	3	1	0	2

Group A では心移植が 1 人、OHCA が 1 人いたが、死亡はなかった。一方、Group B では 3 名が死亡していた。

心エコー所見

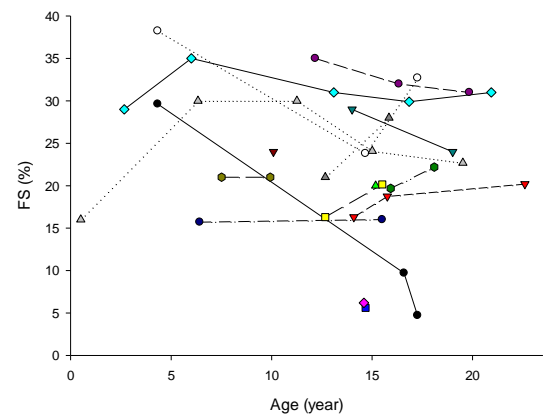
29 人中 16 人でエコー所見が確認できた。成長に伴うエコー所見の変化をグラフに示す。

左室拡張末期径 (LVDd)



左室拡張末期径は成長とともに拡大しているが、Group B では初診時から拡大を生じている患者がいた。

左室短縮率 (FS)

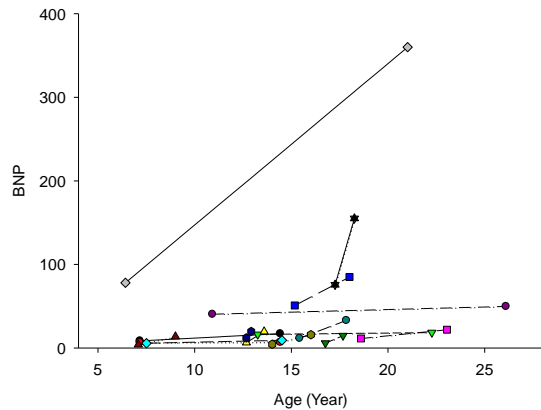


FS については、経過観察中に急激に悪化したのは DMD の 1 例のみであり、高校生まで観察できた症例は左室機能が維持されていた。

BNP 値

BNP 値は 16 人で 2 度以上測定され、登録されている。1 名はミオパチーを合併した症例で、登録時 (15 歳) から高値をしめしており、

979.9pg/mL、16歳時3270.3pg/mLであり、心不全増悪のため死亡している。他の症例について、グラフに示す。



1例を除き、BNP値に大きな変動はなかった。なお死亡例のBNP値はこのグラフには示されていない。

D. 考察

小児期から思春期にかけて、経過を追ったDCMの報告は少ない。本研究では幼少期以降に診断され、思春期まで経過観察された症例についてまとめた。今回のコホートの特徴として、DMD症例が6人(21%)含まれている。また学校検診が受診の契機となった症例は7人(24%)であり、DCMの早期診断に学校検診が重要であることがわかる。また学校検診を受診契機とした症例であっても、心移植や院外心停止に至ることがある。

心エコー所見では、左室拡張末期径は成長とともに拡大しているが、中学3年生以降に初診となった患者では、初診時から拡大傾向を示すことが多かった。また左室短縮率については、長期間フォローされている患者については、変動が少ないことが多く、治療の効果とともに、予後良好な群が含まれている可能性がある。いずれにせよ、単回的心エコー所見やBNP値では予後予測は困難であり、不幸な転機をとらないためには、慎重な経過観察が必要と考えられる。

E. 結論

思春期まで経過観察された患者は、予後良好の患者が多かったが、一部の患者は予後不良の転機をとることがあり、早期のリスク層別化を可能にする方法の開発が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Itoh H, Hayashi H, Horie M: Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family. **Internal Med.** 55: 259-262. 2016
2. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T: Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. **Heart Rhythm.** 13: 289-298. 2016
3. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H, Minamino T, Horie M: Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace.** 19(4): 644-650. 2017
4. Aoki H, Nakamura T, Horie M, Ohno S, Makiyama T, Takemura T: Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythmia.** 33: 35-39. 2017
5. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M: The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening. **Eur Heart J.** 37: 1456-1464. 2016.
6. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Funasako M, Kamakura T, Nakajima I, Sakaguchi H, Miyazaki A,

- Miyamoto K, Inoue YY, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Horie M, Shimizu W: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment. **Circ J**. 80: 1907-1915. 2016
7. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M: Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. **Europace**. 18: 905-911. 2016.
 8. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **J Arrhythmia**. 32: 398-403. 2016
 9. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M: A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm**. 14: 98-107 2016
 10. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM, Makita N: Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. **JAHA**. 5(9). 2016
 11. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. **Circ J**. 80: 696-702. 2016.
 12. Watanabe T, Ohno S, Shirai M, Endoh A, Hongo T, Ueta I, Yoshimoto J: Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation. **Pediatr Int**. 58: 512-515. 2016.
 13. Honda T, Kanai Y, Ohno S, Ando H, Honda M, Niwano S and Ishii M. Fetal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43. **Pediatr Int**. 58:409-411.2016
 14. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T, Horie M: Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. **Int J Cardiol**. 223: 540-542. 2016
 15. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Minamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M: Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. **Circ J**. 80: 2435- 2442. 2016
 16. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T: Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical PacingValidatesS107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PlosOne**. 11: e0164795. 2016
 17. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K: Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep**. (in press)
 18. 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
 19. 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
20. 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
21. 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.** 103: 1374-1379, 2017
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. Shirai Y, Goya M, [Ohno S](#), [Horie M](#), Doi S, Isobe M, Hirao K: Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting "catecholamine-sensitive area": a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. **PACE.** 40: 600-604, 2017
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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** 52: 148-152, 2018
33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. 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)
37. 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
38. 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)
39. 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)
40. 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 : 心筋症における心臓突然死を予測する。 **医学のあゆみ**、心臓突然死の先制医療 258:779-783. 2016
2. 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
3. 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. Ohno S, Aizawa Y, Fukuyama M, Makiyama T, Kosaki K, Fukuda K, Horie M. Do desmosome gene mutations cause or modify the Brugada syndrome? (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
2. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Yagihara N, Watanabe H, Horie M. Quantitative Analysis of PKP2 and Neighboring Genes in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Heterozygous PKP2 Deletion. (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
3. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Funasako M, Kamakura T, Nakajima I, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyamoto K, Inoue YY, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Horie M, Shimizu M: Triggers of cardiac events in RYR2 positive CPVT patients before and after optimal medical treatment. Importance of exercise restriction and avoidance of emotional stress especially in younger patient. (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
4. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Horie M. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy with peculiar ventricular aneurysm and TMEM43 mutations. (EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM 2015, Milan, Italy)
5. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M. SCN10A polymorphisms are associated with the clinical severity of probands with sodium channelopathies. (EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM 2015, Milan, Italy)
6. Sonoda K, Ohno S, Ichikawa M, Fujii Y, Wang Q, Kato K, Fukuyama M, Ito H, Hayashi H, Horie M. AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
7. Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Khojitani Y, Ohno S, Yoshida Y, Doi T, Shizuta S, Horie M, Kimura T. Abnormal expression of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
8. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
9. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M. Differential Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia vs. Long QT Syndrome Type 1: A Modified Schwartz Scoring. (AHA Scientific Sessions 2015, Orlando, USA)
10. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Ishikawa T, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Modelling Long-QT Syndrome Associated With a Calmodulin Mutation Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. (AHA Scientific Sessions 2015, Orlando, USA)
11. Ohno S. Case 4: Learning from Challenging Genetic Heart Disease Cases. (APHS2015, Melbourne, Australia)
12. Ohno S. CPVT: Challenging inherited arrhythmia syndromes: the latest. (APHS2015, Melbourne, Australia)
13. Ohno S. Brady and Atrial Arrhythmias in CPVT Patients with RYR2 Mutations (APHS2015, Melbourne, Australia)
14. Ohno S, Horie M. Left ventricular non-compaction (APHS2015, Melbourne, Australia)
15. Wada Y, Ohno S, Wuriyanghai Y, Makiyama T, Horie M. Exercise Inducible Polymorphic Ventricular Tachycardia Depending on the Different RYR2 Mutation Spectrum. APHS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
16. 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)
17. 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)
 18. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 19. 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)
 20. 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)
 21. Ohno S. RYR2 Mutations in LQTS APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 22. Ohno S. Genetics in ARVC/D (2017.9.14-17. Yokohama)
 23. Ohno S. Pharmacological Therapy in Patients with ARVC (2017.9.14-17. Yokohama)
 24. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High frequency of CACNA1C mutation carriers in genotyped LQTS patients (2017. 8. 26-30. Spain)
 25. 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)
 26. 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)
 27. 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)
 28. 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. Ohno S, Horie M. What is Needed for Cardiologists Who Engage Themselves in Childcare (第 79 回日本循環器学会総会・学術集会, 2015 シンポジウム)
 2. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, Itoh H, Horie M: Nonsense-Mediated mRNA Decay due to a CACNA1C Splicing Mutation in a Patient with Brugada Syndrome (第 30 回日本不整脈学会学術大会, 2015 最優秀研究奨励賞受賞)
 3. Ohno S, Wada Y, Sonoda K, Horie M: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy from the Genetic Basis to the Clinical Symptoms (第 30 回日本不整脈学会学術大会, 2015 シンポジウム)
 4. 大野聖子, 堀江 稔. 「QT 延長症候群の遺伝子診断と臨床への活用」(第 63 回日本心臓病学会学術集会 2015 シンポジウム)
 5. 大野聖子, 堀江 稔. 「カテコラミン誘発性多型性心室頻拍患者に同定された RYR2 変異の遺伝に関する性差」日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015
 6. 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)
 7. 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)

8. 大野聖子. 総論ーゲノム医学の基礎 第32回犬山
不整脈カンファランス (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 |

小児期心筋症患者の遺伝的背景の解明

研究分担者 大野聖子¹⁾、堀江 稔²⁾

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

研究要旨

【目的】特発性心筋症の主な原因は、拡張型心筋症（DCM）および肥大型心筋症（HCM）についてはサルコメア関連遺伝子変異、不整脈原性右室心筋症（ARVC）についてはデスモゾーム関連遺伝子変異である。ところが小児期心筋症患者における遺伝子変異解析は十分に実施されているとは言えない。そこで本研究では、小児期心筋症患者の遺伝子解析を実施し、原因遺伝子やその頻度、変異タイプなどにつき明らかにする。【対象と方法】対象は 2015 年 4 月から 2018 年 3 月までに遺伝子解析を希望した特発性心筋症の発端者 98 人（DCM15 人、HCM23 人、ARVC60 人）。このうち、診断時年齢が 20 歳以下の患者は 26 人。心筋症関連遺伝子を搭載した遺伝子パネルを作成し、次世代シーケンサー（Next Generation Sequencer, NGS）で解析を行った。同定された変異は In silico の変異予測ソフト、コホートデータベースでの変異頻度を参考に病原性のある変異と診断した。【結果】それぞれの疾患での遺伝子変異同定率は、成人を含めた患者群では DCM60%、HCM70%、ARVC45%であった。診断時年齢が 20 歳以下の患者群では DCM の遺伝子変異同定率は 75%、HCM は 73%であった。一方、ARVC 関連遺伝子変異キャリアはいなかった。【結論】若年者では ARVC を疑われた患者の遺伝子変異同定率は低いが、DCM 及び HCM では遺伝子変異同定率が高く、家族の早期診断や臨床像の解明に役立つと考えられる。

A. 研究目的

特発性心筋症の主な原因は、拡張型心筋症（Dilated cardiomyopathy, DCM）および肥大型心筋症（Hypertrophic cardiomyopathy, HCM）ではサルコメア関連遺伝子変異（*MYH7*, *MYBPC3* など）、不整脈原性右室心筋症（Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, ARVC）ではデスモゾーム関連遺伝子変異である。2018 年にアメリカ心不全学会とアメリカ臨床遺伝学会が合同で発表したガイドライン（参考文献 1）では、上記 3 疾患の遺伝学的検査を推奨している。一方日本では特発性心筋症に対する遺伝学的検査はあまり実施されておらず、小児期心筋症患者の遺伝学的背景は不明な点が多い。そこで本研究では、心筋症遺伝子パネル及び次世代シ

ークエンサーを用いて遺伝子解析を行い、小児期心筋症患者の遺伝的背景を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象患者：2015 年 4 月から 2018 年 3 月までに遺伝子解析を希望した特発性心筋症の発端者 98 人（DCM15 人、HCM23 人、ARVC60 人）。このうち、診断時年齢が 20 歳以下の患者は 26 人（表 1）。

	患者数 (男性)	遺伝子検査時年齢
DCM	4 (2)	9.5 ± 4.7
HCM	15 (11)	14.9 ± 5.8
ARVC	7 (5)	10.6 ± 5.0

検査方法：DCM および HCM については ClearSeq Halo HS 心筋症リサーチパネル (Agilent Technology, CA)、ARVC については PKP2, DSG2, DSC2, JUP, DSP を含んだ HaloPlex HS カスタムパネル (Agilent Technology, CA) でサンプル調整を行った。調整後サンプルを次世代シーケンサーMiSeq (Illumina, CA)で泳動した。泳動後のFASTQ ファイルは SureCall ソフトウェア (Agilent, Technology, CA) または CLC Genomic Workbench (QIAGEN, Venlo, Netherlands)を用いて解析を行った。同定した変異については、3種類のアミノ酸置換予測ソフト、PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), CADD (<http://cadd.gs.washington.edu/home>) で重症度を評価した。また、コホートゲノムデータベース, gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>), ExAC, (<http://exac.broadinstitute.org/>), HGVD (<http://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/index.html>) を用いて変異頻度を評価し病原性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究および遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。得られた被験者のデータや個人情報は、研究責任者及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

遺伝子変異同定率は、成人を含めた患者群では DCM60%、HCM70%、ARVC45%であった。しかし心筋症診断時年齢 20 歳以下の ARVC 疑いの患者ではデスモゾーム関連遺伝子変異は同定されなかった。

DCM および HCM 患者の変異同定率は、それぞれ 75%と 73%で、同定された変異は表 2 の通り。

DCM では LMNA, MYH7, TTN に変異を同定し

た。HCM では一般的に HCM 患者で頻度が高いとされる MYH7 変異と MYBPC3 変異をそれぞれ 3 人と 1 人に同定した。同定した MYBPC3 変異はスプライスエラー変異であった。また Troponin T をコードする TNNT2 変異を 2 名に同定した。

D. 考察

今回、DCM と HCM 患者においては、高い頻度で遺伝子変異を同定した。しかし ARVC 患者には変異を同定しなかった。この理由として、ARVC と診断される年齢は 30 代から 40 代であり、小児期に同様の病態を呈していても、いわゆる ARVC 以外の疾患を診断している可能性がある。ただ若年者、特にアスリートの突然死の原因として ARVC は重要であり、今回の結果がすぐに小児 ARVC の遺伝子診断を否定するものではない。以前われわれは、17 歳で心肺停止を生じた ARVC 症例について報告している (参考文献 2)。

心筋症における変異の病原性は評価が困難で、今回はアミノ酸置換機能予測ソフト及び健常人コホートでの変異頻度をもって評価した。しかし TTN に代表されるような大きな遺伝子では、これらの評価項目のみで病原性を明らかにするのは難しい。今回同定した変異のいくつかは、低頻度ながら健常人コホートにも同定されており、病原性を確認するためには、家族内の検索やモデル動物等による変異タンパクの機能解析が必要である。

E. 結論

本研究では DCM および HCM 患者に高頻度に遺伝子変異を同定し、家族内の検索等に有効であると考えられる。しかし、遺伝子変異にもなる病態を明らかにするためには、さらに多数の患者群の遺伝子解析および予後評価が必要である。

参考文献

- 1) Hershberger RE, et al.: Journal of cardiac failure, 2018
in press
- 2) Ohno S, et al.: Circ J, 77:1534-1542,2013

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Itoh H, Hayashi H, Horie M: Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family. **Internal Med.** 55: 259-262. 2016
2. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T: Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. **Heart Rhythm.** 13: 289-298. 2016
3. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H, Minamino T, Horie M: Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace.** 19(4): 644-650. 2017
4. Aoki H, Nakamura T, Horie M, Ohno S, Makiyama T, Takemura T: Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythmia.** 33: 35-39. 2017
5. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M: The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening. **Eur Heart J.** 37:1456-1464. 2016.
6. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Funasako M, Kamakura T, Nakajima I, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyamoto K, Inoue YY, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Horie M, Shimizu W: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment. **Circ J.** 80: 1907-1915. 2016
7. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M: Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. **Europace.** 18: 905-911. 2016.
8. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **J Arrhythmia.** 32: 398-403. 2016
9. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M: A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm.** 14: 98-107 2016
10. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM, Makita N: Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. **JAHA.** 5(9). 2016
11. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. **Circ J.** 80: 696-702. 2016.
12. Watanabe T, Ohno S, Shirai M, Endoh A, Hongo T, Ueta I, Yoshimoto J: Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation. **Pediatr Int.** 58: 512-515. 2016.
13. Honda T, Kanai Y, Ohno S, Ando H, Honda M, Niwano S and Ishii M. Fetal arrhythmogenic right

- ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43. **Pediatr Int.** 58:409-411.2016
14. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T, Horie M: Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. **Int J Cardiol.** 223: 540-542. 2016
 15. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Minamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M: Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. **Circ J.** 80: 2435- 2442. 2016
 16. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T: Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PlosOne.** 11: e0164795. 2016
 17. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K: Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep.** (in press)
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
24. 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
25. 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
26. Shirai Y, Goya M, [Ohno S](#), [Horie M](#), Doi S, Isobe M, Hirao K: Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. **PACE.** 40: 600-604, 2017
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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** 52: 148-152, 2018
33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. 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)
37. 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
38. 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)
39. 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)
40. 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：心筋症における心臓突然死を予測する。 **医学のあゆみ**、心臓突然死の先制医療 258:779-783. 2016
2. 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
3. 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. Ohno S, Aizawa Y, Fukuyama M, Makiyama T, Kosaki K, Fukuda K, Horie M. Do desmosome gene mutations cause or modify the Brugada syndrome? (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
2. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Yagihara N, Watanabe H, Horie M. Quantitative Analysis of PKP2 and Neighboring Genes in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Heterozygous PKP2 Deletion. (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
3. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Funasako M, Kamakura T, Nakajima I, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyamoto K, Inoue YY, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Horie M, Shimizu M: Triggers of cardiac events in RYR2 positive CPVT patients before and after optimal medical treatment. Importance of exercise restriction and avoidance of emotional stress especially in younger patient. (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
4. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Horie M. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy with peculiar ventricular aneurysm and TMEM43 mutations. (EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM 2015, Milan, Italy)
5. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M. SCN10A polymorphisms are associated with the clinical severity of probands with sodium channelopathies. (EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM 2015, Milan, Italy)
6. Sonoda K, Ohno S, Ichikawa M, Fujii Y, Wang Q, Kato K, Fukuyama M, Ito H, Hayashi H, Horie M. AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
7. Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Khojitani Y, Ohno S, Yoshida Y, Doi T, Shizuta S, Horie M, Kimura T. Abnormal expression of cardiac ion

- channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
8. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
 9. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M. Differential Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia vs. Long QT Syndrome Type 1: A Modified Schwartz Scoring. (AHA Scientific Sessions 2015, Orlando, USA)
 10. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Ishikawa T, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Modelling Long-QT Syndrome Associated With a Calmodulin Mutation Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. (AHA Scientific Sessions 2015, Orlando, USA)
 11. Ohno S. Case 4: Learning from Challenging Genetic Heart Disease Cases. (APHRS2015, Melbourne, Australia)
 12. Ohno S. CPVT: Challenging inherited arrhythmia syndromes: the latest. (APHRS2015, Melbourne, Australia)
 13. Ohno S. Brady and Atrial Arrhythmias in CPVT Patients with RYR2 Mutations (APHRS2015, Melbourne, Australia)
 14. Ohno S, Horie M. Left ventricular non-compaction (APHRS2015, Melbourne, Australia)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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)
 18. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 19. 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)
 20. 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)
 21. Ohno S. RYR2 Mutations in LQTS APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 22. Ohno S. Genetics in ARVC/D (2017.9.14-17. Yokohama)
 23. Ohno S. Pharmacological Therapy in Patients with ARVC (2017.9.14-17. Yokohama)
 24. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High frequency of CACNA1C mutation carriers in genotyped LQTS patients (2017. 8. 26-30. Spain)
 25. 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)
 26. 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)
27. 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)
28. 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.)

ークスルー (2017.7.7 浜松)

8. 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 |

[国内学会]

- Ohno S, Horie M. What is Needed for Cardiologists Who Engage Themselves in Childcare (第 79 回日本循環器学会総会・学術集会, 2015 シンポジウム)
- Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, Itoh H, Horie M: Nonsense-Mediated mRNA Decay due to a CACNA1C Splicing Mutation in a Patient with Brugada Syndrome (第 30 回日本不整脈学会学術大会, 2015 最優秀研究奨励賞受賞)
- Ohno S, Wada Y, Sonoda K, Horie M: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy from the Genetic Basis to the Clinical Symptoms (第 30 回日本不整脈学会学術大会, 2015 シンポジウム)
- 大野聖子, 堀江 稔. 「QT 延長症候群の遺伝子診断と臨床への活用」(第 63 回日本心臓病学会学術集会 2015 シンポジウム)
- 大野聖子, 堀江 稔. 「カテコラミン誘発性多型性心室頻拍患者に同定された RYR2 変異の遺伝に関する性差」日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015
- 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)
- 大野聖子. カテコラミン誘発多型性心室頻拍最近の話題 小児循環器病学会 遺伝性不整脈のプレ

表 2 本研究で同定された遺伝子変異

遺伝子変異			変異重症度予測ソフト				健常人コホート変異頻度 (MAF)		
遺伝子	塩基置換	アミノ酸置換	rs ID	PolyPhen2	SIFT	CADD	gnomAD	ExAC	HGVD
DCM									
<i>LMNA</i>	1286G>A	R429H	rs61444459	probably_damaging	deleterious	34	0.00001963	0.0000935	-
<i>MYH7</i>	1174T>C	S392P	-	probably_damaging	tolerated	24.6	-	-	-
<i>TTN</i>	49523G>A	R16508Q	rs760052770	probably_damaging	deleterious	23.5	0.00001225	0.00001225	-
HCM									
<i>MYBPC3</i>	2067+1G>A	splice error	-	-	-	25.2	-	-	-
<i>MYH7</i>	1871A>G	Y624C	rs727504291	probably_damaging	deleterious	27.3	-	-	-
<i>MYH7</i>	2155C>T	R719W	rs121913637	probably_damaging	deleterious	34	0.00003231	-	-
<i>MYH7</i>	3158G>A	R1053Q	rs587782962	probably_damaging	deleterious	35	0.00006493	0.00006903	-
<i>MYL3</i>	170C>G	A57G	rs139794067	possibly_damaging	tolerated	24.7	0.0000731	0.00009066	-
<i>LDB3</i>	869A>G	Q290R	-	probably_damaging	tolerated	23.8	-	-	-
<i>TNNT2</i>	373C>T	R125C	rs397516463	probably_damaging	deleterious	28.1	-	-	-
<i>TNNT2</i>	304C>T	R102W	rs397516456	probably_damaging	deleterious	34	0.000004062	0.000008238	-
<i>TPM1</i>	67G>A	E23K	rs199476302	possibly_damaging	deleterious	31	-	-	-
<i>MYH6</i>	4727G>A	R1576Q	rs771898553	probably_damaging	tolerated	29.6	0.00005052	0.00003298	-
<i>TTN</i>	61624C>G	R20542G	rs781330566	probably_damaging	Tolerated	23.4	0.000008166	0.000008166	-

MAF: Minor allele frequency

家族性心臓伝導障害の原因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】家族性心臓伝導障害(CCD)は刺激伝導系の遺伝的な異常によってもたらされる遺伝性不整脈である。これまで心筋イオンチャネルなどいくつかの原因遺伝子が報告されているが、原因が未解明の症例も少なくない。本研究の目的は CCD の新規遺伝子を解明し、それを病態解明につなげることである。【対象と方法】次世代シーケンサーを用いて 1) 家族性洞不全症候群、2) 進行性心臓伝導障害(PCCD)、3) 歯骨形成異常と房室結節・心房に局限した伝導障害を特徴とする新規 CCD で網羅的遺伝子解析を行い、新規疾患遺伝子を探索した。【結果】家族性洞不全症候群では、ペースメーカーチャネル遺伝子 *HCN4* の変異キャリアは発症が早く、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併することが判明した。また日本人 PCCD 大家系の解析から、拡張型心筋症の原因サルコメア遺伝子タイチン(*TTN*)が PCCD の新規疾患遺伝子であることを同定した。さらに、歯骨形成異常と房室結節・心房に局限した伝導障害を特徴とする新規 CCD の原因遺伝子として、洞結節・房室結節に発現するギャップ結合コネクシン 45 の遺伝子 *GJCI* を同定した。心臓特異的 *Gjcl* ヘテロノックアウトは患者と同様に心房不整脈を示し、新規 CCD 症候群の原因遺伝子であることが証明された。

【結論】家族性 CCD の新たな原因遺伝子と分子病態を解明することができた。

A. 研究目的

心臓伝導障害(CCD)は心筋活動電位の形成・伝播に障害を有する除脈性不整脈の総称である。加齢や手術後や薬剤などによる二次的なものが多いが、家族内発症を示す遺伝性 CCD もみられる。遺伝性 CCD の中には、洞結節・心房・房室結節・His 束・左脚右脚・プルキンエ線維という一連の刺激伝導系のなかで伝播障害部位が局限しているものもあるが、進行性に拡大するものもある。遺伝性 CCD の原因遺伝子として、これまで心筋チャネル(*SCN5A*, *HCN4*, *TRPM4*)や核膜タンパク(*LMNA*)、膜アダプタータンパク(*ANK2*)、ギャップ結合(*GJA5*)などの変異の報告がある。遺伝性 CCD の中には正常 QRS 幅の房室ブロックを特徴とする進行性心房伝導障害もみられるが、その原

因遺伝子は解明されていない。骨格筋ミオパチーなど心臓外の異常を伴う症候性 CCD は少ない。本研究の目的は、原因遺伝子が不明の家族性 CCD の新規原因遺伝子を解明し、その機能異常を解明することである。

B. 研究方法

1. 家族性洞不全症候群(SSS)の遺伝子解析

日本人家族性 SSS 38 家系に対し、PCR ダイレクトシーケンス法で SSS 関連遺伝子(*SCN5A*, *HCN4*, *LMNA*)の遺伝子解析を行った。新規 *HCN4*, *SCN5A* 変異は、ヒト cDNA プラスミドに遺伝子変異を導入し tsA201 細胞に発現させ、全細胞パッチクランプで、ペースメーカー電流(I_h)と Na 電流(I_{Na})を測定した。本研究で同定した変異を含め、*HCN4*

変異陽性発端者 16 人、*SCN5A* 変異陽性発端者 32 人、非家族性 SSS 538 人の臨床情報をメタ解析した。

2. 進行性心臓伝導障害(PCCD)の日本人大家系に対する網羅的遺伝子解析

罹患者 17 人、非罹患者 9 人の 5 世代にわたる日本人 PCCD 大家系の病因を解明するために、ゲノムワイド SNP 解析・アレイ CGH・全エクソン解析で候補遺伝子を同定した。さらにその近傍 25M bp のゲノム領域をキャプチャーして病因と考えられるスプライシング変異を特定し、この変異による転写産物の異常をミニジーン法で確認した。

3. 家族性心房伝導障害の新規疾患遺伝子と病態の解明

31 家系の日本人家族性 SSS と房室ブロック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行い、15 家系のヨーロッパの孤発性房室ブロックについてトリオ全エクソン解析を行った。日仏 2 家系に共通して得られたギャップ結合変異の機能は、変異 cDNA プラスミドを N2a 細胞にトランスフェクションし、ギャップ結合でペアになった細胞の細胞間コンダクタンスをダブル whole-cell パッチクランプ法で測定し、さらに微小注入した蛍光色素の細胞間移動速度で評価した。さらに Tamoxifen 誘導心臓特異的ノックアウトマウスを作成し、心臓カテーテルで洞結節・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

1. 家族性洞不全症候群(SSS)の遺伝子解析

家族性 SSS 38 家系中 2 家系に *HCN4* 変異を、3 家系に *SCN5A* 変異を同定した。tsA-201 細胞に発現させた新規 *HCN4* 変異 R393H はドミナントネガティブな抑制効果を示した。*SCN5A* の 3 変異も機能低下を示した。またメタ解析から、*HCN4* 変異陽性の家族性 SSS 患者は、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併し、思春期以降発症するという特徴を持つことが明らかになった。

2. PCCD の新規遺伝子解明

アレイ CGH では遺伝子の重複・欠損はなく、疾患関連領域はゲノムワイド SNP タイピングで染色体 2q のゲノム領域 25Mb に特定した。罹患者 3 人・非罹患者 1 人の全エクソン解析から、巨大サルコメア遺伝子タイチン(*TTN*)の新規スプライシング変異が同定され、家族 16 人で遺伝子型と心電図異常の完全な一致が確認された。さらに罹患者 4 人で染色体 2q のゲノム領域 25Mb をシークエンスし、4 人に共通するバリエーションを探索したところ 1,887 個確認されたが、理研の日本人全ゲノムデータベース(BBJ-WGS_1K)でフィルタリングしたところ 185 個に狭まり、そのうち、転写・翻訳に影響を与える可能性のあるものは唯一、*TTN* のスプライシング変異であることが確認された。この変異の機能異常を確認するために *TTN* のエクソン 260-263 のミニジーン実験を行ったところ、途中で停止コドンきたす 2 種類の短縮型変異トランスクリプトが確認された。さらに *TTN* が PCCD の新規疾患遺伝子であることを確認するために、不整脈・心疾患関連遺伝子 459 個のターゲットエクソン解析で、変異陰性の PCCD 家系を解析したところ、一家系に *TTN* の(エクソン 48)にナンセンス変異を同定した。この変異は *TTN* の I バンド領域に存在し、先のスプライシング変異と同様に短縮型の変異タンパクをきたすことが判明した。以上から、*TTN* は拡張型心筋症のみならず、PCCD の原因遺伝子であることが明らかになった。

3. 家族性心房伝導障害の新規疾患遺伝子と病態の解明

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キシン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** はヘミチャン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房内伝導障害と同様の所見であると考えられた。

D. 考察

家族性 SSS では、*HCN4* 変異キャリアは発症が早く、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併することが判明した。また日本人 PCCD 大家系の解析から、拡張型心筋症の原因遺伝子 *TTN* が PCCD の新規疾患遺伝子であることを同定した。さらに、歯骨形成異常と房室結節・心房に限局した伝導障害を特徴とする新規 CCD の原因遺伝子として、洞結節・房室結節に発現するギャップ結合コネキシン45 の遺伝子 *GJCI* を同定した。

E. 結論

家族性 SSS の遺伝子解析・メタ解析から、臨床病態の特徴は原因遺伝子によって異なることが明らかになった。PCCD・歯骨形成異常を伴う心房性 CCD にそれぞれ *TTN*, *GJCI* という新規疾患遺伝子が明らかになった。

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: 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;26:1670-77.
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 Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. **Circulation**. 2017;135:2255-70.
5. Takahashi K, Ishikawa T, Makita N, Takefuta K, Nabeshima T, Nakayashiro M. A novel de novo calmodulin mutation in a 6-year-old boy who experienced an aborted cardiac arrest. **HeartRhythm Case Rep**. 2017;3:69-72.
6. 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;70:358-370.
7. Oshima Y, Yamamoto T, Ishikawa T, Mishima H, Matsusue A, Umehara T, Murase T, Abe Y, Kubo SI, Yoshiura KI, Makita N, Ikematsu K. Postmortem genetic analysis of sudden unexpected death in infancy: neonatal genetic screening may enable the prevention of sudden infant death. **J Hum Genet**. 2017;62: 989-995.
8. 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.
9. 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.
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: 717-724.
11. Ishikawa T, Makita N, Aoki H, Saïda Y. Letter to the Editor. **J Vet Intern Med**. 2017;31:967-68.
12. Hu D, Li Y, Zhang J, Pfeiffer R, Gollob MH, Healey J, Harrell DT, Makita N, Abe H, Sun Y, Guo J, Zhang L, Yan G, Mah D, Walsh EP, Leopold HB, Giustetto C, Gaita F, Zienciu-Krajka A, Mazzanti A, Priori SG, Antzelevitch C, Barajas-Martinez H. The Phenotypic Spectrum of a Mutation Hotspot Responsible for the Short QT Syndrome. **JACC: Clinical Electrophysiology**. 2017;3:727-473.
13. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Dubocsq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM, Makita N. Variants in the *SCN5A* Promoter Associated With Various Arrhythmia Phenotypes. **J Am Heart Assoc**. 2016;5:e003644.
14. Takanari H, Bourgonje VJ, Fontes MS, Raaijmakers AJ, Driessen H, Jansen JA, van der Nagel R, Kok B, van Stuijvenberg L, Boulaksil M, Takemoto Y, Yamazaki M, Tsuji Y, Honjo H, Kamiya K, Kodama I, Anderson ME, van der Heyden MA, van Rijen HV, van Veen TA, Vos MA. Calmodulin/CaMKII inhibition improves intercellular communication and impulse propagation in the heart and is antiarrhythmic under conditions when fibrosis is absent. **Cardiovasc Res**. 2016;111:410-421.
15. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K. Embryonic type Na⁺ channel beta-subunit, *SCN3B* masks the disease phenotype of Brugada syndrome. **Sci Rep**. 2016;6:34198.
16. Nademanee K, Raju H, De Noronha S, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER. Reply: Search for Evidence-Based Medicine for Brugada Syndrome: The Complex Network of the Brugada Syndrome. **J Am Coll Cardiol**. 2016;67:1658-9.
17. Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N. Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background. **J Arrhythm**. 2016;32:352-358.
18. Daumy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, Bonnaud S, Charpentier E, Bianchi B, Nafzger S, Baron E, Fouchard S, Thollet A, Kyndt F, Barc J, Le Scouarnec S, Makita N, Le Marec H, Dina C, Gourraud JB, Probst V, Abriel H, Redon

- R, Schott JJ. Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I. **Int J Cardiol.** 2016;207:349-358.
19. Yamamoto T, Shimano M, Inden Y, Takefuji M, Yanagisawa S, Yoshida N, Tsuji Y, Hirai M, Murohara T. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, regulates the atrial arrhythmogenic substrate in rabbits. **Heart Rhythm.** 2015;12: 1362-9.
20. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. **J Am Coll Cardiol.** 2015;66:1976-86.
21. Maharani N, Ting YK, Cheng J, Hasegawa A, Kurata Y, Li P, Nakayama Y, Ninomiya H, Ikeda N, Morikawa K, Yamamoto K, Makita N, Yamashita T, Shirayoshi Y, Hisatome I. Molecular mechanisms underlying urate-induced enhancement of Kv1.5 channel expression in HL-1 atrial myocytes. **Circ J.** 2015;79: 2659-68.
22. Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. Novel mutation in the alpha-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2015;8:400-8.
23. Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Makita N, Yamagishi M. Functional characterization of rare variants implicated in susceptibility to lone atrial fibrillation. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2015;8:1095-104.
24. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. **Int J Cardiol.** 2015;190:393-402.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Makita N. Genetic Mutation of Brugada Syndrome. Heart Rhythm Society Scientific Sessions; 2017/5/11; Chicago, USA.
2. Makita N. Brugada Syndrome: Basic and Clinical Updates, Advancement of Basic Research. 13th Annual Congress European Cardiac Arrhythmia Society; 2017/4/3; Rome.
3. Makita N. Genetic Background of Inherited Bradyarrhythmia. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
4. Makita N. Overview of Genes Related to Cardiac Conduction. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
5. Makita N. SCN5A and ventricular arrhythmias. Asian Pacific Heart Rhythm Society, 2015/11/22, Melbourne, Australia.
6. Makita N. New genes for Progressive Cardiac Conduction Disease. Heart Rhythm Society, 2015/05/14, Boston, USA.

[国内学会]

1. Makita N. Genetic and Biophysical Basis of Calmodulinopathy, and Functional Rescue by Genome-Editing in Patient-Derived iPSC Cardiomyocytes. 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease; 2017/10/24; Awaji, Japan.

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>廣野恵一</u> <u>市田菫子</u>	左室心筋緻密化障害をどのように診断するか	磯部光章 前嶋康浩	Heart View「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」	メジカルビュー	東京	2016	27-37
<u>廣野恵一</u> <u>市田菫子</u>	心筋症	藤井良知 加藤精彦 早川浩	小児科臨床「小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点」	日本小児医事出版社	東京	2016	第 69 巻 第 4 号 617-622
<u>廣野恵一</u> <u>市田菫子</u>	孤立性左室緻密化障害		最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針	中山書店	東京	2016	
<u>廣野恵一</u> <u>市田菫子</u>	肥大型心筋症類縁疾患	和泉徹	呼吸と循環	医学書院	東京	2015	63 巻 7 号
<u>廣野恵一</u> <u>市田菫子</u>	心筋緻密化障害	和泉徹 廣江道昭	診断モダリティとしての心筋病理	南江堂	東京	2015	
石川泰輔 <u>蒔田直昌</u>	Brugada 症候群の遺伝子診断～有効性と限界～	池田隆徳 清水渉 高橋尚彦	不整脈症候群－遺伝子変異から不整脈治療を捉える－	南江堂	東京	2015	82-85
<u>蒔田直昌</u>	早期再分極（J波）症候群の遺伝子解析～危険な J 波は見極められるか？～	池田隆徳 清水渉 高橋尚彦	不整脈症候群－遺伝子変異から不整脈治療を捉える－	南江堂	東京	2015	116-120
<u>蒔田直昌</u>	遺伝子解析が有効な不整脈疾患は？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療クリニックニカルクエスション	診断と治療社	東京	2015	162-163
<u>蒔田直昌</u>	Progressive cardiac conduction disturbance (PCCD)とは？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療クリニックニカルクエスション	診断と治療社	東京	2015	164-165
<u>蒔田直昌</u>	QT 短縮症候群とは？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療クリニックニカルクエスション	診断と治療社	東京	2015	166-167

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>蒔田直昌</u>	不整脈のゲノム ワイド解析はど こまで進んでい る？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療クリ ニカルクエスチ ョン	診断と治 療社	東京	2015	167-168
<u>泉田直己</u>	児童生徒などの 健康診断	水口雅 市橋光 崎山弘	今日の小児治療 指針第16版	医学書院	東京	2015	777-779
<u>小澤綾佳、 市田蒔子</u>	心筋緻密化障害	竹中 克	心エコーハンド ブック 心不全	金芳堂	東京	2016	
<u>廣野恵一、 市田蒔子</u>	心筋疾患		ガイドラインと 最新文献で学ぶ 小児科学レビュー ー2016-17	総合医学 社	東京	2016	
<u>西田直樹、 市田蒔子</u>	心筋緻密化障害	和泉徹・ 廣江道昭	診断モダリティ としての心筋病 理	南江堂	東京	2016	
<u>西田直樹、 市田蒔子</u>	ダノン病	和泉徹・ 廣江道昭	診断モダリティ としての心筋病 理	南江堂	東京	2016	
<u>廣野恵一、 市田蒔子</u>	左室心筋緻密化 障害をどのよう に診断するか		Heart View「遺伝 性心筋疾患の現 状と展望を識 る」	メジカル ビュー	東京	2016	121-131
<u>小澤綾佳、 市田蒔子</u>	学校心臓検診を 臨床に生かす		呼吸と循環	医学書院	東京	2016	718-724
<u>市田蒔子</u>	心筋症、心筋炎 の管理.		学校心臓検診の ガイドライン (2016年版)日 本循環器学会・ 日本小児循環器 学会合同ガイド ライン	一般社団 法人日本 循環器学 会	東京	2016	57-60
<u>住友直方</u>	心疾患を持つ児 童・生徒の学校 管理下での取り 扱い方	福井次矢、 高木誠、 小室一成	今日の治療指針 2017	医学書院	東京	2017	1362-64
<u>住友直方</u>	学校心臓検診	五十嵐隆	小児科研修ノー ト 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2014	345-352
<u>佐藤誠一</u>	小児心エコー法 テクニカルガイ ド	佐藤誠一	小児心エコー法 テクニカルガイ ド	診断と治 療社	東京	2016 第3刷	

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</u> 、 <u>市田蒔子</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</u> 、 <u>市田蒔子</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
Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, <u>Yoshinaga M.</u>	Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia.	Pediatr Int.	57(4)	716-8	2015
Kato K, Takahashi N, Fujii Y, Umehara A, Nishiuchi S, Makiyama T, <u>Ohno S.</u> <u>Horie M.</u>	LMNA cardiomyopathy detected in Japanese arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy cohort. Journal of Cardiology	J Cardiol	64(4)	346-51	2015
Nomura Y, Momoi N, <u>Hirono K.</u> Hata Y, Takasaki A, Nishida N, <u>Ichida E.</u>	A Novel MYH7 Gene Mutation in a Fetus With Left Ventricular Noncompaction.	Can J Cardiol	31	E1-3	2015
Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, <u>Makita N.</u>	Novel mutation in the alpha-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome.	Circ Arrhythm Electrophysiol	8(2)	400-408	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maharani N, Ting YK, Cheng J, Hasegawa A, Kurata Y, Li P, Nakayama Y, Ninomiya H, Ikeda N, Morikawa K, Yamamoto K, <u>Makita N</u> , Yamashita T, Shirayoshi Y, Hisatome I.	Molecular Mechanisms Underlying Urate-Induced Enhancement of Kv1.5 Channel Expression in HL-1 Atrial Myocytes.	Circ J	79(12)	2659-2668	2015
Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, <u>Makita N</u> , Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER.	Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome.	J Am Coll Cardiol	66(18)	1976-1986,	2015
Kodo K, Ong SG, Jahanbani F, Termglinchan V, Hirono K, InanlooRahatloo K, Ebert AD, Shukla P, Abilez OJ, Churko JM, Karakikes I, Jung G, <u>Ichida E</u> , Wu SM, Snyder MP, Bernstein D, Wu JC.	Abnormal activation of TGF β signaling as a pathogenesis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy	Nat Cell Biol	18	1031-42	2016
<u>Yoshinaga M</u> , Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, <u>Nomura Y</u> .	Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement.	Eur Heart J	37	2490-97	2016
Freyermuth F, <u>Horie M</u> , et al.	Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy	Nat Commun	7	11067	2016
Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, <u>Makita N</u> , et al.	Embryonic type Na ⁺ channel beta-subunit, <i>SCN3B</i> masks the disease phenotype of Brugada syndrome	Sci Rep	6	34198	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, <u>Ohno S</u> , Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, <u>Horie M</u> , Roden DM, <u>Makita N</u> .	Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes	J Am Heart Assoc	5	e003644	2016
Masuda K, Ishizu T, Niwa K, Takechi F, <u>Tateno S</u> , <u>Horigome H</u> , Aonuma K	Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias.	Int J Cardiol	234	69-75	2017
Daumy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, Bonnaud S, Charpentier E, Bianchi B, Nafzger S, Baron E, Fouchard S, Thollet A, Kyndt F, Barc J, Le Scouarnec S, <u>Makita N</u> , Le Marec H, Dina C, Gourraud JB, Probst V, Abriel H, Redon R, Schott JJ.	Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I	Int J Cardiol	207	349-358	2016
Ishikawa T, <u>Ohno S</u> , Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, <u>Sumitomo N</u> , Shimizu W, Yoshiura KI, <u>Horigome H</u> , <u>Horie M</u> , <u>Makita N</u> .	Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction.	Heart Rhythm	14(5)	717-724	2017
Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, <u>Hirono K</u> , <u>Ichida F</u> , Takasaki A, Mori H, Nishida N.	Postmortem Genetic Analysis Of Sudden Unexplained Death Syndrome Under 50 Years Of Age: A Next-Generation Sequencing Study.	Heart Rhythm	13	1544-51	2016
<u>Ichida F</u> .	Management and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy	Circ J	80	753-774	2016
<u>Horigome H</u> .	Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block.	Circ J	80(5)	1110-12	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sonoda K, <u>Ohno S</u> , Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H, Minamino T, <u>Horie M</u> .	Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion.	Europace	19(4)	644-650	2017
<u>Sumitomo N</u> , <u>Horigome H</u> , Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, <u>Ushinohama H</u> , Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, <u>Iwamoto M</u> , Takamuro M, Tokunaga C, Nagano T; Heartful Investigators	Study design for control of HEART rate in inFANT and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial.	J Cardiol			Epub 2017
Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, <u>Ohno S</u> , Kodaira M, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, <u>Makita N</u> , Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, <u>Horigome H</u> , <u>Horie M</u> , Kamiya K, Fukuda K	Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes.	Biochem Biophys Rep			In Press
Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, Sakamoto T, Nakatani Y, Kataoka N, <u>Ichida F</u> , Inoue H, Nishida N.	Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K+ channel modulator.	Heart Vessels	32	186-192	2016
Chida A, Inai K, Sato H, Shimada E, Nishizawa T, Shimada M, Furutani M, Furutani Y, Kawamura Y, Sugimoto M, Ishihara J, Fujiwara M, Soga T, Kawana M, Fuji S, Tateno S, Kuraishi K, Kogaki S, Nishimura M, Ayusawa M, <u>Ichida F</u> , Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T	Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy	Heart Vessels		Epub ahead of print	2016
Hirabayashi M, <u>Yoshinaga M</u> , <u>Nomura Y</u> , <u>Ushinohama H</u> , <u>Sato S</u> , <u>Tauchi T</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Takahashi H</u> , <u>Sumitomo N</u> , <u>Shiraishi H</u> , <u>Nagashima M</u> .	Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan.	Eur J Pediatr	175 (12)	1921-26	2016
Hachiya A, Motoki K, <u>Hirono K</u> , Hata Y, Nishida N, <u>Ichida F</u> , Koike K.	LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation.	Ped Int	58	797-800	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honda T, Kanai Y, <u>Ohno S</u> , Ando H, Honda M, Niwano S and Ishii M.	Fetal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43.	Pediatr Int.	58	409-411	2016
<u>Ohno S</u> .	The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.	J Arrhythm	32	398-403	2016
Ishikawa T, Tsuji Y, <u>Makita N</u> .	Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background.	J Arrhythm	32	352-358	2016
Yoshida Y, <u>Hirono K</u> , Nakamura K, Suzuki T, Hata Y, Nishida N.	A novel ACTC1 gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias.	Heart Rhythm Case Report	2	92-97	2016
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 Arrhythm			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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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)	1203-12 13	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)	1062-10 63	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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT syndrome with a CALM2 mutation.	Hum Mol Genet.	26(9)	1670-1677	2017
阿部百合子、鮎沢 衛、加藤雅崇、渡邊拓史、趙 麻美、小森暁子、大熊洋美、市川理恵、神山 浩、 <u>住友直方</u> 、伊東三吾、高橋昌里	学校管理下における肥大型心筋症による心事故発生状況の変化	Ped Cardiol Cardiac Surg	31	240-245	2015
<u>泉田直己</u>	心臓検診	小児科	56	1313-24	2015
高橋実穂、 <u>堀米仁志</u> 、加藤愛章、野崎良寛、林 立申、中村昭宏、齋藤 誠、濱田洋実、瓜田泰久、須磨崎 亮	胎児心エコー所見をもとに早期娩出し救命できたハイリスク仙尾部奇形腫の胎児例	日本小児循環器学会雑誌	32(4)	328-334	2016
鈴木孝典、林 泰佑、小野博、前野泰樹、 <u>堀米仁志</u> 、村島温子	母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子	日本小児循環器学会雑誌	32(1)	19-25	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>大野 聖子</u>	心筋症における心臓突然死を予測する	医学のあゆみ	258	779-783	2016
越 麻未、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、霞 葉茂樹、小林俊樹、 <u>住友直方</u>	頻拍停止後にニアミス乳幼児突然死を起こした WPW 症候群と左室心筋線密化障害を合併した乳児例	Therapeutic Research.	36(10)	948-51	2015
<u>長嶋正實</u>	学校心臓検診における QT 間隔の測定について	愛知医報	2020号	4	2016
<u>長嶋正實</u>	子どもの療養環境を守る専門職-医療保育専門士	Medical Tribune	49: №15	14	2016
<u>長嶋正實</u>	忘れ得ぬ心電図: 小児のホルター心電図事始め	心電図	36	127-129	2016
<u>長嶋正實</u>	学校心臓検診の心電図をどう読むか	一宮医報	196	19-23	2016
<u>田内宣生</u>	小児肥大型心筋症の心電図	愛知医報	2044	4-5	2017
<u>泉田直己</u>	学校心臓検診	東京小児科医会報	115	27-31	2016
<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
加藤愛章、 <u>堀米仁志</u>	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
<u>吉永正夫</u>	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、 <u>堀米仁志</u>	【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
<u>堀米仁志</u>	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、 <u>堀米仁志</u>	【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
<u>長嶋正實</u>	死亡事故(突然死その他)と予防	日本医師会雑誌	146	774-776	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
<u>長嶋正實</u>	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
<u>岩本真理</u>	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
<u>岩本真理</u>	【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
<u>鳥越史子</u> <u>小垣滋豊</u>	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
<u>小垣滋豊</u>	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
<u>泉田直己</u>	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