

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591599

研究課題名(和文) 胎児・新生児期に発症する遺伝性不整脈の遺伝的背景と臨床的表現型に関する研究

研究課題名(英文) Investigation of the correlation between genetic background and clinical phenotype in congenital long QT syndrome diagnosed in fetal and neonatal life

研究代表者

堀米 仁志 (Horigome, Hitoshi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50241823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：早期に発症する先天性QT延長症候群(LQTS)の全国調査を行った。胎児・新生児期から心室頻拍や房室ブロックを伴って重症な経過を辿るのはLQT2型、3型、8型および遺伝子型未確定例であった。これらの症例を救命するためには、遮断剤、メキシレチン、Mgを主体とする多剤薬物療法とペースメーカー治療が推奨される。また、独自に開発した独立成分分析法(ICA)と主成分分析(PCA)を用いて心電図T波を解析した結果、LQTSではT波を構成する過剰な成分が検出され、PCA ratioが高値を示した。これはLQTSの心筋再分極過程の不均一性によると考えられ、ICA、PCAはLQTSの診断に有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Nationwide survey was conducted on early-onset congenital long QT syndrome (LQTS), and revealed that patients who showed malignant clinical course with life-threatening ventricular tachycardia or atrioventricular block (AVB) were mostly those with LQTS type 2, 3, and 8. Functional 2:1 AVB was considered characteristic sign of malignant forms of early-onset LQTS. To save the lives of these patients, multiple-pharmacotherapy, including beta-blocker, sodium channel blocker (mexiletine) and magnesium, combined with pacemaker implantation is recommended. We also analyzed the T-wave morphology on ECG by the newly-developed independent component analysis (ICA) as well as principal component analysis (PCA). Additional components which constitute the T wave were detected by ICA and a high PCA ratio (second/first eigenvector ratio) was obtained in patients with LQTS, indicating usefulness of ICA and PCA for diagnosis of LQTS.

研究分野：小児科学、小児循環器病学、胎児・新生児学

キーワード：遺伝性不整脈 先天性QT延長症候群 致死性不整脈 胎児・新生児 胎児徐脈 イオンチャンネル 遺伝子検査

## 1. 研究開始当初の背景

先天性QT延長症候群(LQTS)に代表される遺伝性不整脈は突然死をきたすことがある疾患である。特に胎児・新生児期・乳児早期に発症するタイプは心室頻拍症、房室ブロック、洞不全など生命にかかわる重篤な不整脈をきたす率が高い。しかし、わが国におけるその発生状況、治療経過、予後に関してはいまだに不明な部分が多い。また、わが国の乳児死因第3-4位を占める乳児突然死症候群や原因不明の胎児死亡の一部は、LQTSをはじめとする遺伝性不整脈が原因となっていることを裏付ける報告が相次ぎ、早期診断法と治療法の確立は急務と考えられている。

近年、これらの遺伝性不整脈の治療法は遺伝子変異のタイプに基づいた効果的なものへと大きく変貌しつつある。しかし、変異が検出されない症例も存在し、遺伝子型のみで最も有効な治療や予後を推定するには限界がある。従来、我々が報告してきた独立成分分析など最新の心電図波形解析法は、遺伝子型や心室不整脈の発生リスクの推定に有用である可能性がある。

## 2. 研究の目的

(1) 胎児・新生児期発症のLQTSに関する大規模な全国調査を行ってその発生数、臨床像、治療の現況と予後について明らかにする。

(2) 機能的な房室ブロックを伴い予後不良とされる一群を対象として、心電図所見、不整脈の経過を含めた長期予後を調査し、成長に伴う臨床像の変化を明らかにする。

(3) 我々が新たに開発した「独立成分分析によるT波解析法」および主成分分析法を用いて、LQTS症例の心電図波形解析を行い、遺伝子型と比較することにより、同法のLQTS診断と予後推定における有用性を検討する。

以上の結果をもとに、臨床情報と遺伝情報を統合した新たな診断・治療指針を確立し、胎児・新生児期発症の遺伝性不整脈の診断精度を向上させるとともに、それらの予後改善に寄与することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 症例の全国調査

日本小児循環器学会評議員、日本小児心電学研究会の幹事が所属する施設、および申請者が既に把握している症例の管理施設を中心に、全国の主要な小児循環器および周産期施設と連携して、LQTSで胎児・新生児期に発症した症例の有無について全国アンケート調査を行った。

### (2) 登録症例の臨床像の検討

登録された症例について2次調査を行い、臨床データを集積した。内容は、発症時期、診断の契機、臨床症状、家族歴の有無、心電図などの検査データ、使用された治療薬と効果、ペースメーカー治療の有無とその効果、診

断後の経過と予後であった。特に心電図の経時的変化の検討も重視し、出生直後、治療開始後、乳児期、幼児期、学童期、成人期の心電図を可能な限り集積し、加齢に伴う変化と臨床症状、治療との関連を検討した。

遺伝子型が確定している症例については、遺伝子型と臨床像との関連を検討した。特に、家族歴の有無、心電図所見、合併する不整脈の種類と重症度、治療状況と各種治療薬の効果について、遺伝子型別に検討した。遺伝子検査が未施行の症例および解析したに変異が検出されていない症例については遺伝子解析を行い、同様の検討を行った。

### (3) 新しい心電図波形解析法によるLQTSの診断

デジタルデータで記録された心電図に、独自に開発した独立成分分析(independent component analysis, ICA)および主成分分析法(principal component analysis, PCA)を応用し、LQTSの心電図のT波の解析を行った。記録には電極部にアンプが埋め込まれた高感度電極を用いた。ICAはIshikawaraが開発したアルゴリズムを用いて、T波を構成する過剰成分(正常では見られない成分)を検出することによってLQTSを診断するという、まったく斬新な方法である。すでにアメリカ心臓病学会の機関紙である下記雑誌に掲載されている。

(Horigome, Ishikawa, et al: Circulation Arrhythmia and Electrophysiology 2011)

## 4. 研究成果

### (1) 胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの臨床像と遺伝子型

胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの全国調査に対して、全国51施設から80例の登録があった。診断時期は胎児期が24例、新生児期が37例、乳児期が19例であった。診断契機のなかで頻度が高かったのは心室頻拍、LQTの家族歴、房室ブロック、洞性徐脈の4者で、それ以外に痙攣/失神、救命された心停止、チアノーゼ/蒼白などであった。突然死例または救命された心停止例も14例にみられた。(表1)

遺伝子検査は80例中58例(68%)で施行され、そのうち44例(72.5%)で遺伝子型が同定された。遺伝子型別の心拍数、QTc値、不整脈の合併率、家族歴の有無について表2に示した。心室頻拍、torsades de pointes (TdP)、房室ブロックを合併して緊急の治療を必要としたのは先天性QT延長症候群2型(KCNH2変異)、3型(SCN5A変異)および遺伝子変異を同定できなかった症例がほとんどを占めた。これらのタイプにおける家族歴の存在は25~33%であり、家族歴の存在から発症を予測できない症例が多かった。一方、先天性QT延長症候群1型(KCNQ1変異)は洞性徐脈が主な症状で、緊急治療を要する不整脈を合併することはほとんどなく、家族歴の存在が診断の契機となることが多かった。

**表1** LQTSの発症時期と診断契機

	胎児期	新生児期	乳児期	n (%)
VT/TdP	7 (29)	13(35)	3(16)	23 (29)
家族歴	2 (8)	14(38)	4(21)	20 (25)
房室ブロック	7 (29)	8(22)	4(21)	19 (24)
洞性徐脈	11 (54)	6(22)	0(0)	17 (21)
痙攣/失神	-	4(11)	4(21)	8 (10)
救命された心停止	-	2(6)	5(26)	7 (9)
心電図でのQT延長	-	3(8)	3(16)	6 (8)
チアノーゼ/蒼白	-	3(8)	1(5)	4 (5)
	24(30)	37(46)	19(24)	*重複あり

**表2** 遺伝子型別の心拍数、QTc値、不整脈の合併率、家族歴の有無

	LQT1 (n = 16)	LQT 2 (n = 12)	LQT 3 (n = 13)	LQT8 (n = 3)	Unidentified (n = 36)
心拍数, bpm	115±18	99±36	98±40	102±38	101±33
QTc (Bazett), msec	544±39	526±72	527±92	528±92	539±68
不整脈					
洞性徐脈,* n (%)	3(19)	1 (8)	1 (8)	0 (0)	12 (33)
房室ブロック,* n (%)	1 (6)	5 (42)	6 (46)	3 (100)	12 (33)
VT/TdP,* n (%)	0 (0)	9 (75)	10 (77)	2 (67)	10 (28)
家族歴, n(%)	13 (81)	4 (33)	4 (31)	0 (0)	9 (25)

\* 重複あり

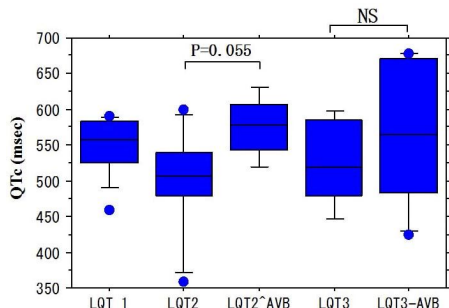
**(2) 房室ブロックを伴ったLQT**

本研究で登録された胎児・新生児期から乳児期早期診断例のなかで、(機能的2:1)房室ブロックを伴った症例は28例で、その遺伝子型はほとんどがLQT2, LQT3, LQT8及び遺伝子型未判明のものであった(表2)。一般的には、その多くはQT時間が非常に長いために房室伝導が機能的にブロックされると考えられているため、各遺伝子型において、房室ブロックを伴う例と伴わない例のQT時間を比較した。その結果、LQT2では房室ブロックを伴う方がQT時間がやや長い傾向があったものの、LQT3では明らかな差はなかった。また、LQT1と他の遺伝子型のQT時間を比べると、LQT3、LQT2症例に著明に長い症例が含まれたものの、群間比較では有意に長いということとはなかった。(図1)

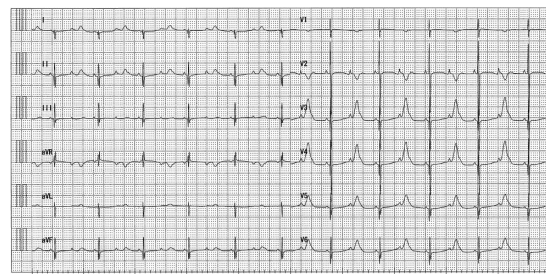
**機能的2:1AVBを伴った症例の心電図所見**

心拍数(心室拍数)は60~143(平均82)bpm、QTcは467~700(平均511)msecであった。また、経過中VT/TdPが記録されたのは28例中10例(36%)、失神やaborted cardiac arrest(ACA)がみられたものを含めると28例中18例(64%)に達した。

心電図の具体例を図2(LQT8)に示した。



**図1** 房室ブロックを伴ったLQT症例の遺伝子型別QT時間



**図2** 房室ブロックを伴ったLQT8の新生児例

**胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの治療の現況**

胎児・新生児期から乳児期早期に発症する重症型LQTでは心室頻拍、torsade de pointes、2:1機能的房室ブロックなど重症な不整脈を伴うことが多く、早期から多剤薬物療法、ペースメーカーを含めた積極的な治療を必要とすることが多い。本研究で登録された症例の治療状況を表3に示した。

急性期治療の対象となったのはほとんどがLQT2, LQT3, LQT8及び遺伝子型が同定されなかった症例であり、β遮断薬、リドカイン、マグネシウムを中心とした多剤薬物療法が行われ、一部の症例ではそれにペースメーカーを組合せて治療されていた。これらの症例では、維持療法としてもβ遮断薬とメキシレチンの経口投与が継続され、一部の症例でペースメーカー治療が追加されていた。LQT1では周産期から乳児期には重症不整脈がほとんどないため、約半数の症例で、予防治療としてβ遮断薬が投与されているにとどまった。

**表3** 遺伝子型別の治療状況

	LQT1 (n = 16)	LQT 2 (n = 12)	LQT 3 (n = 13)	LQT8 (n=3)	Unidentified (n = 36)
急性期治療					
β遮断薬, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	2 (6)
メキシレチン, n (%)	0 (0)	2 (17)	1 (8)	1 (33)	2 (6)
リドカイン, n (%)	1 (6)	2 (17)	6 (46)	0 (0)	6 (17)
マグネシウム, n (%)	0 (0)	4 (36)	4 (31)	0 (0)	4 (12)
ペースメーカー, n (%)	0 (0)	2 (17)	5 (38)	0 (0)	4 (12)
維持療法					
β遮断薬, n (%)	7 (44)	12 (100)	10 (77)	2 (67)	20 (56)
メキシレチン, n (%)	1 (6)	6 (50)	11 (85)	1 (33)	17 (42)
ペースメーカー, n (%)	0 (0)	2 (17)	5 (38)	0 (0)	3 (8)
ICD, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	1 (3)

<死亡例の検討>

死亡例は7例(8.8%)であった(表4)。そのうち6例は遺伝子未確定例であり、LQT2, LQT3は含まれなかった。ほとんどの症例で多剤薬物療法が施行されていた。

**表4** 死亡例

症例	死亡時期	診断時期	遺伝子型	治療内容
1	8日	在胎31週	未確定	Lido, ISP, PM
2	57日	在胎36週	未確定	BB, Mexil
3	57日	1日	LQT8	BB
4	22か月	1か月	未確定	BB, Mexil, PM
5	2年	1か月	未確定	BB, Mexil, Lido, ISP, PM
6	4年	0日	未確定	BB, Mexil, ISP
7	5年	4日	未確定	-

乳児突然死症候群と遺伝性不整脈の関連について：先天性QT延長症候群3型では本研究で登録された症例のSCN5A遺伝子変異と乳児突然死症候群で報告されている遺伝子変異との間にオーバーラップがみられた。これらは突然死の原因となる変異部位（ホットスポット）であると考えられ、遺伝性不整脈が一部の突然死の原因となっている可能性を示唆している。しかし、先天性QT延長症候群2型では乳児突然死症候群で報告されている遺伝子変異の部位との間に明らかな差異があり、前者ではポア部位（イオンが通る部位）の変異がほとんどであったにもかかわらず、後者ではポア以外の部位の変異がほとんどであり、不整脈以外の因子が病態を修飾している可能性が示唆された。

### <胎児・新生児期から乳児期早期に発症した2:1房室ブロックを伴うLQTの治療の現況>

胎児・新生児期から乳児期早期に発症する重症型LQTではVT、TdP、機能的2:1AVBなど重症な不整脈を伴うことが多く、早期から多剤薬物療法、ペースメーカを含めた積極的な治療を必要とすることが多い。本研究で登録された2:1AVBを伴う症例の治療状況を表5に示した。

**表5** 2:1AVBを伴うLQTSの遺伝子型別の治療状況

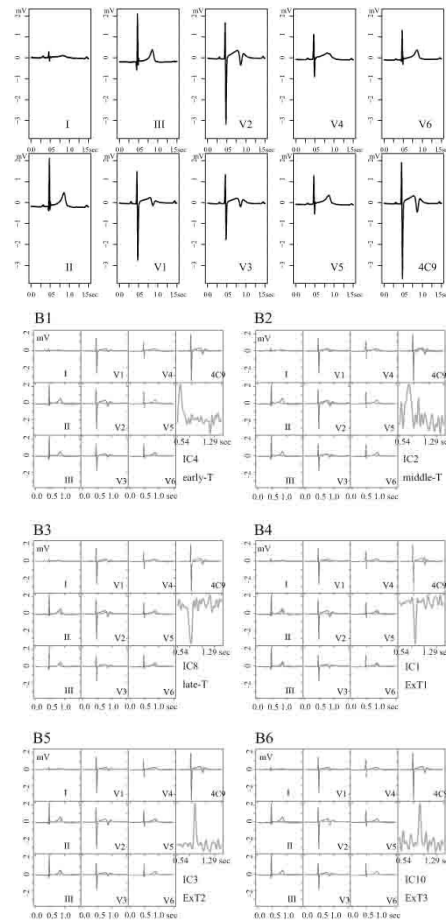
	LQT1 (n=2)	LQT2 (n=3)	LQT3 (n=3)	LQT8 (n=2)	Unidentified (n=10)
<b>急性期治療</b>					
β遮断薬, n(%)	0(0)	1(0)	0(0)	1(50)	0(0)
メキシレチン, n(%)	0(0)	2(67)	1(33)	1(50)	1(10)
リドカイン, n(%)	0(0)	1(33)	1(33)	0(0)	1(10)
マグネシウム, n(%)	0(0)	2(67)	1(33)	0(0)	1(10)
ペースメーカ, n(%)	0(0)	2(67)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>維持療法</b>					
β遮断薬, n(%)	0(0)	3(100)	2(67)	2(100)	7(70)
メキシレチン, n(%)	0(0)	3(100)	3(100)	2(100)	6(60)
リドカイン, n(%)	0(0)	2(67)	0(0)	0(0)	0(0)
ペースメーカ, n(%)	0(0)	1(33)	2(67)	1(50)	1(10)
ICD, n(%)	0(0)	0(0)	2(67)	0(0)	0(0)

急性期治療の対象となったのはほとんどがLQT2, LQT3, LQT8及び遺伝子型が同定されなかった症例であり、β遮断薬、メキシレチン、リドカイン、マグネシウムを中心とした多剤薬物療法が行われ、一部の症例ではそれにペースメーカを組合せて治療されていた。これらの症例では、維持療法としてもβ遮断薬とメキシレチンの経口投与が継続され、一部の症例でペースメーカ治療が追加されていた。LQT1では周産期から乳児期には重症不整脈がほとんどないため、薬剤療法が行われていなかった。

### (3) 新しい心電図波形解析法によるLQTSの診断

**ICAの結果**：対照群全例でT波が4つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1では5-6個、LQT3では6-7個のICが検出され、ICの数によってLQTS症例を明確に鑑別することができた。LQT1とLQT3を鑑別することはできなかったが、LQT3の方がICが多い

傾向があった。LQT3ではメキシレチン内服「あり」の方が「なし」よりもQTcは低値を示した(QTc 504±27ms vs 468±24)が、IC数には有意差がなかった。LQT症例のICAの具体例を図3に示した。



**図3** LQTS症例のデジタル心電図独立成分分析

LQTS症例の標準体表面心電図(上図)のT波を独立成分へ分解した結果、通常は4個の成分が6個(B1-B6)検出された。

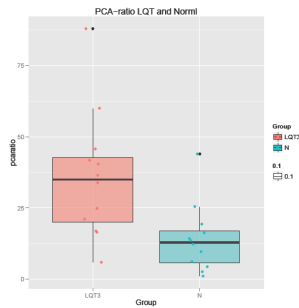
**PCAの結果**：PCA ratio (第2主成分/第1主成分比)は、対照群: 14.1±11.8%、LQT1: 31.6±2.1.3%、LQT3: 35.9±22.1%でLQTSが健常対照群に比べて有意に高値(p<0.01)を示した。しかし、LQT1とLQT3の間では有意差は認められなかった。

LQT3ではメキシレチン内服「あり」の方が「なし」よりもQTcは低値を示した(QTc 468±24 vs 504±27ms, p<0.01)が、PCA ratioには有意差がなかった。

図4にLQT3と健常対象群とのPCA ratioの比較を示した。

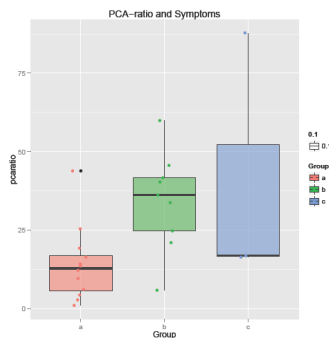
### LQT関連症状とICA、PCAの関連

LQT関連症状「あり」の群と「なし」の群の比較ではIC数とPCA ratioに有意差はなかったが、失神やVTを伴った症例が少なく十分検討できなかった。図5にLQT3の症状の有無とPCA ratioの関連を示した。



**図4** LQT3 (左)と健常対象群(右)のPCA ratioの比較

LQT3のPCA ratioが有意に高値を示した。



**図5** LQT3の症状の有無とPCA ratioの関連  
健常群(左)に比べてLQT3ではPCA ratioが有意に高値を示したが、症状なし(中)と症状あり(右)では有意差がなかった。

LQT3におけるメキシレチン投与の有無とQTc値

メキシレチン投与「あり」(n=6)と「なし」(n=6)の群の比較ではQTcは「あり」群で有意に低値を示したが、IC数とPCA ratioに有意差はなかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計22件)

Ishizu T, Horigome H. Assessment and treatment of systemic right ventricular dyssynchrony. *Circulation Journal*. 査読有, Vol.79, 2015, pp.519-521, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/3/79\\_CJ-15-0105/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/3/79_CJ-15-0105/_article)

Lin L, Horigome H, et al. (6人中2番目) Significant associations between hemostatic/fibrinolytic systems and accumulation of cardiovascular risk factors in Japanese elementary school children. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 査読有, Vol.26, 2015, pp.75-80, DOI:10.1097/MBC.000000000000187.

Nakamura A, Horigome H, et al. (5人中2番目) Right ventricular remodeling due to pulmonary regurgitation is associated with reduced left ventricular free wall strain in surgically repaired tetralogy of Fallot.

*Circulation Journal*. 査読有, Vol.78, 2014, pp.1960-1966, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/78/8/78\\_CJ-13-1588/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/78/8/78_CJ-13-1588/_article)  
Miyoshi T, Horigome H, et al. (22人中7番目) Fetal bradyarrhythmia associated with congenital heart defects - nationwide survey in Japan. *Circulation Journal*. 査読有, Vol.79, 2015, pp.854-861, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/4/79\\_CJ-14-0978/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/4/79_CJ-14-0978/_article)

Murakami T, Horigome H, et al. (7人中2番目) Prenatal diagnosis of congenital absence of aortic valve: a report of two cases with different outcomes and a literature review. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 査読有, 2014, 印刷中, <https://www.karger.com/Article/Abstract/362386>

Horigome H. Current status and future direction of cardiac resynchronization therapy for congenital heart disease and pediatric patients. *Circulation Journal*. 査読無, Vol.78, 2014, pp.1579-1581, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/78/7/78\\_CJ-14-0580/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/78/7/78_CJ-14-0580/_article)

Nakamura A, Horigome H, et al. (5人中2番目) Double orifice mitral valve combined with left ventricular noncompaction in a child with Sotos syndrome. *Journal of Cardiology Cases*. 査読有, Vol.11, 2015, pp.88-90, DOI:10.1016/j.jccase.2014.11.002  
Ishikawa Y, Horigome H, et al. (5人中2番目) Noise reduction by perfect-translation-invariant complex discrete wavelet transforms for fetal electrocardiography and magnetocardiography. *International Journal of Wavelets, Multiresolution and Information Processing*. 査読有, Vol.12, 2014, pp.1460008, DOI:10.1142/S021969131460008X

Cuneo BF, Horigome H, et al. (7人中4番目) In Utero Diagnosis of Long QT Syndrome by Magnetocardiography. *Circulation*. 査読有, Vol.128, 2013, pp.2183-2191, DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004840  
Cuneo BF, Horigome H, et al. (8人中3番目) Arrhythmia Phenotype During Fetal Life Suggests Long-QT Syndrome Genotype: Risk Stratification of Perinatal Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 査読有, Vol.6, 2013, pp.946-951, DOI:10.1161/CIRCEP.113.000618

Kawamura M, Horigome H, et al. (22人中18番目) Genetic background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J*. 査読有, Vol.77, 2013, pp.1705-1713, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/77/7/77\\_CJ-12-1460/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/77/7/77_CJ-12-1460/_article)

堀米 仁志、他(7人中1番目) 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 主成分分析との診断精度の比較、日本心臓病学会誌、査読有、Vol.8、2013、pp.14-25、<http://www.jcc.gr.jp/green/abstract/JA081-3.html>

Mitchell JL, Horigome H, et al. (6人中4番目) Fetal Heart Rate Predictors of Long QT Syndrome. *Circulation*. 査読有, Vol.126, 2012, pp.2688-2695, DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114132

Lin L, Horigome H, et al. (5人中2番目) Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85N polymorphism. *J Electrocardiol*. 査読有, Vol.45, 2012, pp.770-773, DOI:10.1016/j.jelectrocard.2012.07.013

Kato Y, Horigome H, et al. (5人中2番目) Tachycardia associated with twin atrioventricular nodes in an infant with heterotaxy and interruption of inferior vena cava. *Pacing Clin Electrophysiol*. 査読有, Vol.35, 2012, pp.e302-305, DOI:10.1111/j.1540-8159.2012.03447.x

Chida A, Horigome H, et al. (32人中10番目) Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol*. 査読有, Vol.110, 2012, pp.586-593, DOI:10.1016/j.amjcard.2012.04.035.

Kato Y, Horigome H, et al. (5人中5番目) Comparison of PR intervals determined by fetal magnetocardiography and pulsed Doppler echocardiography. *Fetal Diagn Ther*. 査読有, Vol.32, 2012, pp.109-115, DOI:10.1159/000331399.

Miyoshi T, Horigome H, et al. (22人中7番目) Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: - nationwide survey in Japan - *Circulation J*. 査読有, Vol.76, 2012, pp.469-476, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/76/2/76\\_CJ-11-1020/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/76/2/76_CJ-11-1020/_article)

Kaneshiro T, Horigome H, et al. (12人中9番目) Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 査読有, Vol.5, 2012, pp.e14-17, DOI:10.1161/CIRCEP.111.966549.

#### [学会発表](計30件)

野崎 良寛、堀米 仁志、他(6人中6番目) 左室心筋緻密化障害に難治性頻脈性不整脈を合併し、RyR2 遺伝子変異を認めた一例、第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、2014年7月5日、

岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

林 立申、堀米 仁志、他(6人中6番目) 乳幼児期の徐脈性不整脈に対する cilostazol の心拍上昇効果、第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、2014年7月3日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

堀米 仁志、他(11人中1番目) 胎児・新生児期に発症する先天性QT延長症候群3型の遺伝子型と臨床症状の関連および治療と予後、第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、2014年7月3日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

Horigome H, et al. (11人中1番目) A nationwide questionnaire survey on clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal and neonatal life. *Heart Rhythm Society 2013*, 2013年5月10日, Denver (USA)

Sumitomo N, Horigome H, et al. (10人中4番目) Advancement of treatment in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular tachycardia - multicenter Study in Japan. *Heart Rhythm Society 2013*, 2013年5月9日, Denver (USA)

堀米 仁志、他(11人中1番目) 我が国における自己抗体関連先天性房室ブロックの発生状況・出生前管理の現状と発症危険因子の検討、第49回日本小児循環器学会総会・学術集会、2013年7月11日、国立オリンピック記念青少年総合センター(東京都渋谷区)

堀米 仁志、QT延長症候群・QT短縮症候群、第4回日本小児循環器学会教育セミナー(招待講演) 2012年11月11日、駿河台日本大学病院(東京都千代田区)

堀米 仁志、胎児徐脈性不整脈を診断・治療する、第50回神奈川胎児工コー研究会(招待講演) 2012年11月4日、学術総合センター(東京都千代田区)

堀米 仁志、遺伝性致死性不整脈の臨床・先天性QT延長症候群(新生児・乳児期) 第26回不整脈勉強会(招待講演) 2012年7月5日、国立京都国際会館(京都府京都市)

#### [図書](計1件)

堀米 仁志、東京医学社、QT延長症候群、小児疾患の診断治療基準、2012、2

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

堀米 仁志 (Horigome Hitoshi)

研究者番号: 50241823