

表1 薬剤性QT延長症候群における原因薬剤分類と薬剤別報告数

分類 (全成分数)	薬剤名	数	分類 (全成分数)	薬剤名	数
中枢神経系(231)	Chlorpromazine	4	消化器官用薬 (159)	Famotidine	3
	Droperilol	2		Cimetidine	3
	Haloperidol	2		Cisapride	2
	Pimozide	2		Ranitidine	1
	Lithium carbonate	2		Mosapride	1
	Maprotiline	1	Total	5	10
	Etizolam	1	血液・体液用薬 (69)	Cilostazol	1
	Sulpiride	1		Total	1
	Thioridazine	1			
Total	9	16	腫瘍薬(76)	Daunorubicin	2
末梢神経系(64)	Acetylcholine	1		Aclacinomycin	1
Total	1	1		Mitoxantron	1
感覚器官(129)	Glycyrrhizin	1	Total	3	4
Total	1	1	アレルギー用薬 (51)	Pheniramine	5
循環器官用薬(225)	Digoxin	3		Terfenadine	2
	Vesnarinone	2	Total	2	7
	Disopiramide	26	漢方製剤(148)	芍薬甘草	7
	Procainamide	7		木防己湯	1
	Pilsicainamide	3		小柴胡湯	1
	Pirmenol	3	Total	3	9
	Aprindine	2	抗生物質製剤(120)	Erythromycin	2
	Quinidine	2		Midecamycin	1
	Propranolol	2		Clarithromycin	1
	Verapamil	1	Total	3	4
	Propafenone	1	化学療法剤(67)	Sparfloxacin	2
	Bepidil	1		Fluconazole	2
	Flecainide	1	Total	2	4
	Furosemide	2		47	125
	Trichlormetiazide	1			
	Probucol	9			
	Prenylamine	2			
Total	17	68			

表 2. 薬剤性QT延長症候群における薬剤分類と報告数

	薬剤数	症例報告数
中枢神経系薬	9	16
末梢神経系薬	1	1
感覚器官用剤	1	1
循環器官用薬	17	68
消化器官用剤	6	11
血液・体液用剤	1	1
腫瘍用剤	3	4
アレルギー用剤	2	7
漢方製剤	3	9
抗生物質製剤	3	4
化学療法剤	2	4

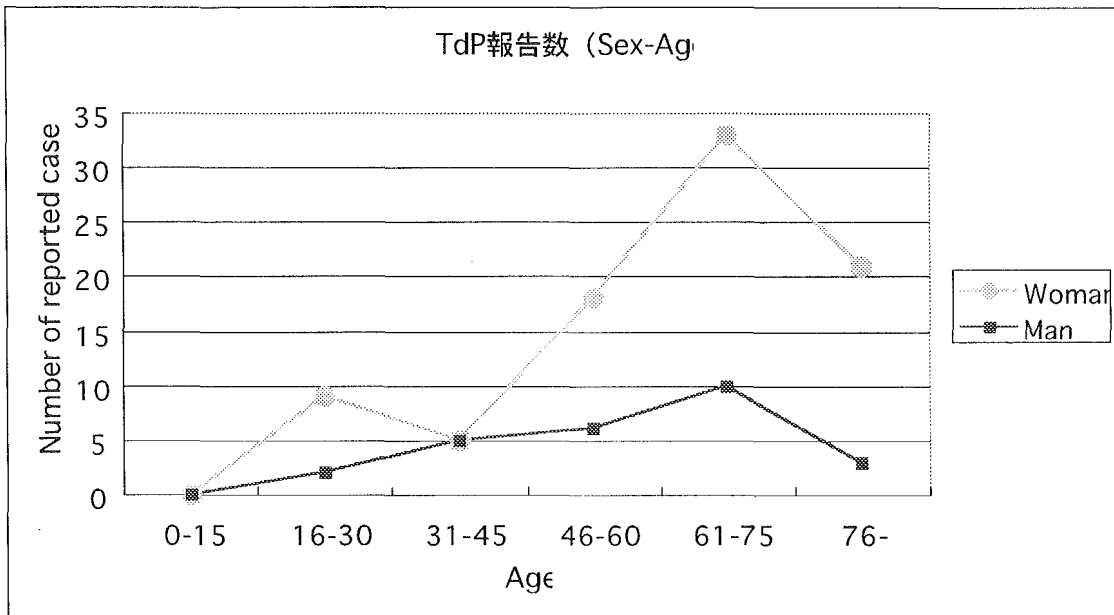
表 3. 薬剤性QT延長症候群における危険因子

危険因子	数	% (数/112)
Woman	86	76.8
Congenital LQTS	7	6.3
Cardiac disorders	59	52.7
Endocrine disorders	1	0.9
Intracranial disorders	1	0.9
Nutritional disorders	1	0.9
Electrolyte disorders	3	2.7
Liver dysfunction	5	4.5
Renal failure	1	0.9

表 4. 薬剤性QT延長症候群における発症年齢と性別の関係

	0-15 歳	16-30 歳	31-45 歳	46-60 歳	61-75 歳	76 歳-
Female (例)	0	9	5	18	33	21
Male (例)	0	2	5	6	10	3

図1. 薬剤性QT延長症候群の性別における発症年齢とその頻度



厚生労働科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業) 分担研究報告書

培養心筋細胞モデルを活用した薬剤誘発性QT延長の予測と 性差による発生傾向の検討準備

分担研究者 宮本 篤 (札幌医科大学医学部教授・附属病院薬剤部長)

研究要旨

これまでの調査研究により、種々の心筋イオンチャネル活性化に関与する非循環器系薬剤を含めた456の医療用医薬品に加え、33の被疑薬にQT延長を発症する危険性が高いことが判明し、この薬剤誘発性QT延長には性差(女性に多い)があることが明らかとなった。また抗不整脈薬以外の薬剤も、時に心電図のQT間隔を延長し、致死性の心室性不整脈を誘発することが判明した。そのため現在、前臨床試験段階において、いかにQT間隔延長作用を検出し、そうした化合物を早い段階で排除するかが重要な課題になっている。培養心筋細胞モデルは、既に臨床報告されているQT延長薬物の評価ばかりでなく、新薬によるQT延長の危険性をも推定できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

薬剤による循環器系副作用の中で最も重篤な病態をもたらす副作用の一つとして、「QT延長症候群」がある。臨床で使用されている種々の薬剤が心臓に影響を及ぼし、様々な症状や心電図変化を惹起することが報告されている。心血管系作用薬ではその機序、対策、モニタリングについての知見も多いが、心血管作用薬以外の薬剤による心臓への影響は、頻度の低いものが多く、作用機序も不明なものが少なくない。またこれらの薬剤を処方されている患者では心疾患を有さないことも多く、出現した心症状や心電図異常が薬剤誘発性であるか否かの判断も難しい場合があるといわれている。しかし、これらは時に重篤な副作用となることがあり、研究初年度では医療用医薬品について得られている最新情報を添付文書を含め調査した。また原因副作用のうち、致死的である

「Torsades de Pointes」(TdP)の分子薬理的・生理学的発現機序、基礎疾患、危険因子等の患者背景についても調査した。

2002年末現在、種々の心筋イオンチャネル活性化に関与する非循環器系薬剤を含めた456の医療用医薬品に加え、33の被疑薬にQT延長を発症する危険性が高いことが判明し、この薬剤誘発性QT延長には性差(女性に多い)があることが明らかとなった。

また、種々の心筋イオンチャネル活性化とTdP発生との関係が明らかとなり、これらの発現機序をもとにTdPを発現する医薬品が整理され、どのような薬剤特性によりTdpが発現し易いのか以下のように整理された。その結果、1)Na電流増強作用にはケタンセリン、2)K電流抑制作用にはブチロフェノン系およびフェノチアジン系抗精神病薬などが、3)Ca電流増強作用にはベスナリノン・プレニラミン・カテコー

ルアミン・タクロリムスなどが、4) α_1 -受容体活性化にはフェニレフリン・メトキサミンなどが、5) β -受容体活性化にはイソプロテレンオールなどが、6) 血清K値低下作用には利尿薬・抗生物質・副腎皮質ホルモンなどが、7) 血清Mg値低下作用にはアミノグリコシド系抗生物質・アムホテリシンB・シスプラチン・シクロスポリンなどが、8) 徐脈作用には三環系抗鬱薬・ベスナリノン・交感神経系アンタゴニスト・副交感神経系アゴニストなどが、9) Naチャンネル抑制作用にはイミノベンジル系抗精神病薬・ブチロフェノン系抗精神病薬・ジソピラミドなどがその対象医薬品であった。

一方、これまで麻酔動物を用いた前臨床試験では、QT間隔の延長が徐脈時ほど明らかに現れる。そしてこの際に使用される麻酔薬ペントバルビタールは頻脈を起こす為、QT延長の検出には不適切と考えられてきた。また、無麻酔・無拘束の正常動物を用いた前臨床試験では、QT間隔が心拍数の変動や自律神経による修飾を受け、薬剤による変化の検出が難しいという問題があった。

そのため現在、前臨床試験段階において、いかにQT間隔延長作用を検出し、そうした化合物を早い段階で排除するかが重要な課題になっている。我々は、神経系やホルモン等の支配を受けない新生仔ラット培養心筋細胞モデルを使って、簡便で新たな心筋細胞収縮性の評価とその機能調節に関する薬理的アプローチを進めてきた。培養心筋細胞モデルは、既に臨床報告されているQT延長薬物の評価ばかりでなく、新薬によるQT延長の危険性をも推定できる可能性が示唆された。

B. 研究方法

1. 新生仔ラット培養心筋細胞の収縮性評価

拍動数の測定はこれまで顕微鏡に接続した画像処理装置等によって行われてきたが、装置が大掛かりで設置場所や実験条件が限定されてきた。そこで我々は試行錯誤の結果、培養心筋細胞の拍動数測定にFotonic Sensor™ (MTI-1000, 米国MTI社製)を導入し、簡便でかつ正確な新たな測定法を確立した。Fotonic Sensor™は非接触型の精密変位計で、プローブと対象物の距離を0.1 μ mの精度で測定することが出来る器械である。プローブは多数の送光用ファイバーと受光用ファイバーの対からなり、測定原理はファイバーオプティクスを応用したもので、光の散乱から対象物(心筋細胞)との距離を測定するものである。Fotonic Sensor™で測定した培養心筋細胞の拍動数が電気刺激と完全に同期したこと、肉眼的測定による拍動数と高い相関を示すことから、Fotonic Sensor™は培養心筋細胞の収縮性評価に適した装置であることが示唆された。またプローブは小型で対温・対湿性に優れ、CO₂インキュベーター内で測定できることから、様々な環境下での実験に利用でき、簡便で応用範囲の広い新たな測定装置であることが示された。

2. 受容体結合実験のための雌雄ラット右心室筋粗膜標本の作成

TdP発生と密接な関係のある α_1 -アドレナリン受容体やカリウムチャンネルに対する放射性標識化合物(ラジオアイソトープリガンド)を用いた結合性の違いをsaturation bindingおよびcompetitive bindingにより薬

理的に検討するために、雌雄ラットあるいは雌雄マウスの左心室筋より粗膜分画をこれまでの方法に従い調製した。

C. 研究結果および考察

薬剤誘発性QT延長の発現機序と性差による発生傾向について、平成14年度には文献調査等を中心に実施し、カリウムチャネルの先天的・後天的異常でQT延長症候群が生じ、薬剤誘発性QT延長は女性に多いことが明らかとなった。今年度の目的は、1) QT延長と医薬品について継続調査を進めると共に、2) 既に臨床報告されているQT延長薬物や新薬によるQT延長の危険性をも推定できる評価法の可能性を検討し、3) QT延長やTdP発生と関係する α_1 -アドレナリン受容体やカリウムチャネル受容体の雌雄差の性質について明らかにすることである。

我々は、神経系やホルモン等の支配を受けない新生仔ラット培養心筋細胞モデルを使って、簡便で新たな心筋細胞収縮性の評価とその機能調節に関する薬理学的アプローチを進めてきた。培養心筋細胞モデルは、既に臨床報告されているQT延長薬物の評価ばかりでなく、新薬によるQT延長の危険性をも推定できる可能性が示唆された。

すなわち、Fotonic Sensor™の導入により、新生仔ラット培養心筋細胞の自動拍動は、培養3日では不規則な拍動であったが(非同期拍動)、培養7日では拍動数が増加し細胞集団がまとまって規則的な拍動(同期拍動)を検出できることが明らかとなった。

培養心筋細胞モデルにおいて、QT延長やTdP発生と関係する α_1 -アドレナリン受容

体の関与を理解する目的で、ノルエピネフリン(NE)の応答性を培養3日と培養7日の細胞で比較した。NE刺激による変時応答は、培養3日の心筋細胞では陽性、培養7日では陰性変時応答を示し、いずれもプラゾシンで遮断されるため、両変時応答は α_1 -アドレナリン受容体を介した反応であることが示唆された。またこの培養過程における変時応答性変化には、細胞情報伝達素子としての受容体やG蛋白質発現が関係していること、さらに細胞内二次情報伝達物質のイノシトール三リン酸(IP₃)産生量も関与していることが明らかとなった。一方、 α_1 -アドレナリン受容体は種々の細胞に広く分布しており、 α_{1A} 、 α_{1B} および α_{1D} -受容体の3種類のサブタイプに分類されている。我々は心筋細胞の変時応答性に関与する α_1 -アドレナリン受容体サブタイプは、培養過程で変化(α_{1B} -受容体優位→ α_{1A} -受容体優位)することを見出した。これらの成績は、細胞成熟の観点から考えると、ラット心室筋の α_1 -アドレナリン受容体刺激による変時応答性が新生仔から成体へ発育する際に反転する現象と類似していることが示唆された。また規則的な拍動(同期拍動)が形成された心筋細胞でのノルエピネフリンによる α_1 -アドレナリン受容体の活性化には、Gq α 蛋白質活性化→IP₃産生経路とともに、Ito減少によるAPD延長→再分極遅延→EAD発生→QT延長→TdP発現が関与している可能性が示唆された。しかしこれら α_1 -アドレナリン受容体の活性化に関連した両機構(Gq α 蛋白質活性化経路とIto減少による

APD延長経路)における受容体サブタイプの関与については不明な点も多く、更なる解明が必要である。

一方、QT延長やTdP発生と密接な関係のある α_1 -アドレナリン受容体やカリウムチャンネルに対する放射性標識化合物(ラジオアイソトープリガンド)を用いた結合性の雌雄差を検討するために、雌雄ラットあるいは雌雄マウスの左心室筋より粗膜分画をこれまでの方法に従い調製した。現在、目的とする最適な放射性標識化合物(ラジオアイソトープリガンド)を選考中で、雌雄間における結合性の違いを薬理的に解析する準備を進めている。本実験により、薬剤誘発性QT延長が女性に多いことが明らかな点を、実験動物の心室筋標本で証明したいと考えている。

D. 研究発表

なし

E. 発表雑誌

著者： 宮本 篤

題名： 医薬品による致命的循環器系副作用-QT延長症候群-

発表雑誌： 北海道薬剤師会雑誌 20巻
6号 2-6 (2003)

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

分担研究報告書

分担研究者 新 博次 日本医科大学付属多摩永山病院内科・循環器内科 教授

研究要旨：薬剤性 QT 延長症候群における μ V-TWA (T wave alternans) の臨床的意義を明らかにするため、薬剤性 QT 延長例を対象として μ V-TWA 検出を試みた。その結果 μ V-TWA の検出率は低く、陽性と判定された 3 例中 2 症例は基礎心疾患を有するものであり、薬剤による QT 延長と μ V-TWA の関係を明らかにしえなかった。

A. 研究目的

QT 延長症候群 (LQTS) における μ V-TWA を検討した成績では、QTc 延長と μ V-TWA の間に高い関係が示されている。心筋再分極延長により μ V-TWA は出現するみなされるが、薬剤性 QT 延長における検討は十分なされていない。そこで薬剤使用により QT 延長をきたした症例を対象として μ V-TWA 検出を試みた。

B. 研究方法

Cambridge 社製 CH2000 を使用し、128 心拍の T 波時系列をコンピュータによる FFT 解析により μ V-TWA の検出を試みた。対象は薬剤性 QT 延長例 9 例。平均年齢 44 歳、男性 2 例、女性 7 例である。QT 延長に寄与した薬剤は抗不整脈薬が 4 例、他は非循環器用剤であった。

C. 研究結果

計 9 症例で μ V-TWA を検討することができた。 μ V-TWA 陽性と判定されたものは 3 例 (33%) であり、内 2 例は抗不整脈薬に起因するものであった。抗不整脈薬服用による QT 延長は 3 例中 2 例で陽性であった。非循環器用剤にて QT 延長をきたし、陽性と判断された症例は 1 例であり、特発性 QT 延長と考えられた。

表 LQTS における μ V-TWA

症例	年齢	性別	μ V-TWA
1.	44	F	negative
2.	67	F	negative
3.	29	M	negative
4.	31	F	positive
5.	18	F	indeterminate
6.	77	F	positive

7.	44	F	negative
8.	30	F	negative
9.	56	M	positive

D. 考察

今回の検討では μ V-TWA 検出試みた検査施行時期が薬剤中止後になされており、当日には QT 延長の程度が僅かなものが含まれていたためか、 μ V-TWA 陽性率は低率にとどまった。本来ならば QT 延長がもっとも顕著な時期に検査を施行すべきではあるが、薬剤性 QT 延長例では、QT 延長を認識した場合、直ちに服薬を中止しなくてはならず、薬剤の影響が僅かな時期に検査が施行される。このように臨床的には不十分な状況で行われた結果ではあるが、抗不整脈薬による QT 延長例で μ V-TWA が検出されたことは意義がある所見と考える。今後、さらなる症例の集積が必要であろう。

E. 結論

9 症例で μ V-TWA を検討し、3 例 (33%) で陽性と判定された。内 2 例は抗不整脈薬に起因するものであった。抗不整脈薬使用による QT 延長例では μ V-TWA 陽性となるものがあり、慎重な経過観察が求められる。

F. 健康危険情報

特にない。

G. 研究発表

なし

H. 共同研究者

松本 真 (日本医科大学付属多摩永山病院)

研究要旨：動脈灌流ネコ左室心筋切片による後天性(薬剤誘起性)QT 延長症候群(LQTS)モデルを用いて、薬剤性QT 延長と Torsade de Pointes (TdP)の発生機序と Ca^{2+} チャネル遮断薬の有効性を検討した。軽度の K^{+} チャネル(I_{Ks})機能異常は、薬剤誘発性 LQTS の潜在的な基盤となり、これに、 I_{Kr} 阻害作用を有する薬剤が加わることで、著明な QT 延長、貫壁性再分極時間のばらつき (TDR) の増大から TdP が発生した。 Ca^{2+} チャネル遮断薬のベラパミルは、これらを抑制し有効であった。

A. 研究目的

後天性(薬剤誘起性)QT 延長症候群(LQTS)は、様々な原因、誘因によって生じるが、なかでも抗不整脈薬をはじめとする遅延整流 K^{+} 電流の活性化の早い成分(I_{Kr})の阻害作用を有する薬剤は、時に心電図上著しい QT 延長とこれに伴う多形性心室頻拍 (TdP) を生じる。最近の分子生物学的解析により、薬剤誘起性 LQTS の一部の患者では、先天性(遺伝性)LQTS と同じ遺伝子異常が報告されており、これらの潜在的な異常に加えて、QT 延長作用のある薬剤が加わった際に QT 延長が顕在化するものと考えられる。

一方、L-type Ca^{2+} チャネル遮断薬のベラパミルは、早期後脱分極 (EAD) や TdP を抑制することから LQTS 患者に対する有効性が考えられている。

本研究では、 I_{Kr} の活性化の遅い成分(I_{Ks})の阻害薬に I_{Kr} 阻害薬を追加することにより薬剤誘起性 QT 延長モデルを作製し、EAD と TdP の発生機序を解明し、

これらに対するベラパミルの有効性について検討した。

B. 研究方法

動脈灌流ネコ左室心筋切片と浮動微小ガラス電極法により、心筋各細胞(心外膜[EPI]、中層[M]、心内膜[ENDO])の活動電位及び貫壁性双極誘導心電図を記録した。 I_{Ks} 阻害薬(Chromanil 293B: $10 \mu\text{M}$)投与により潜在的な *KCNQ1* 異常モデルを作り、これに I_{Kr} 阻害薬 (E-4031: $1 \mu\text{M}$) を加えることにより、薬剤誘起性 QT 延長モデルを作製した

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号) および「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号)に基づき、「日本生理学会による実験動物取り扱いの指針」に従って行った。実験動物の数と侵襲を最小にするよう十分配慮した。

動物愛護の精神を尊重し、愛護的に実験動物に接するよう努力した。

C. 研究結果

Chromanol 293B 後は、投与前(Control)に比べ QT 時間は軽度延長したが ($279 \pm 12 \rightarrow 298 \pm 34$ ms)、貫壁性再分極時間のばらつき (TDR) は変化しなかった ($24 \pm 5 \rightarrow 24 \pm 9$ ms)。しかし、 I_{Kr} 阻害薬の E-4031 を加えると EPI の活動電位持続時間 (APD) は M, ENDO に比べ著しく延長し、これに伴い QT 時間 (793 ± 183 ms)、TDR (134 ± 75 ms) ともに著明に延長した。

さらに、主に EPI から EAD が出現し、一部は TdP へと移行した。 Ca^{2+} チャンネル遮断薬のベラパミル ($2.5 \mu M$) は、EPI の APD を著しく短縮することで QT 時間 (557 ± 178 ms) を短縮し、TDR を Control レベル近くまで縮小した (35 ± 37 ms)。またベラパミルは EAD および TdP 発生を完全に抑制した。

D. 考察

抗不整脈薬をはじめとする I_{Kr} 阻害作用を有する薬剤は、時に心電図上著しい QT 延長とそれに伴う TdP を生じ、薬剤誘起性 LQTS を発症する。薬剤誘起性 LQTS の一部の患者では、先天性 LQTS の原因遺伝子である *KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* の異常が報告されている。*KCNQ1* は I_{Ks} 、*KCNH2* は I_{Kr} 、*SCN5A* は late Na^+ 電流 (I_{Na}) の機能に関する遺伝子である。すなわち、これらの心筋

能に関係する遺伝子上に軽度のイオンチャンネル機能障害を引き起こす変異や多型が存在する場合、平常時には QT 時間はほぼ正常であるが、QT 延長作用のある薬剤が加わった際に QT 延長が顕在化するものと考えられる。

今回の薬剤誘起性 QT 延長モデルを用いた検討から、軽度の I_{Ks} 機能異常は、薬剤誘発性 LQTS の潜在的な基盤となり得、これに抗不整脈薬などの I_{Kr} 阻害作用を有する薬剤が加わった場合に著明な QT 延長と TdP が発生することが示された。また、薬剤誘起性 QT 延長、TDR 増大、および TdP 時には、L-type Ca^{2+} チャンネル遮断薬のベラパミルが有効であることが示された。

E. 結論

潜在的な K^+ チャンネル (I_{Ks}) 機能異常は、薬剤誘起性 LQTS を惹起する危険性があり、薬剤誘起性 QT 延長、TDR 増大、および TdP 時には、 Ca^{2+} チャンネル遮断薬のベラパミルが有効であった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(国外原著論文)

1. Shimizu W, et al: *J Am Coll Cardiol* 41: 633-642, 2003
2. Shimizu W: *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 1: 401-409,

2003

3. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, et al:
Circulation 107: 838-844, 2003

4. Shimizu W: *J Cardiovasc
Electrophysiol* 15: 70-71, 2004

5. Shimizu W, et al: *J Am Coll Cardiol*
2004 (in press)

(国内原著論文)

1. 清水 渉, 他: *心電図* 23: 141-146,
2003
2. 清水 渉, 他: *Prog Med* 23: 1311-
1318, 2003

(国内総説)

1. 清水 渉: *診断と治療* 91: 1246-
1251, 2003
2. 清水 渉: *Heart View* 6: 63-68, 2004

(国内著書)

1. 清水 渉: *新不整脈学*: 南光堂,
p.52-55, 2003
 2. 清水 渉: *新不整脈学*: 南光堂,
p.339-343, 2003
 3. 清水 渉: *抗不整脈薬の新たな展
開*: 医薬ジャーナル社, p.254-272,
2003
 4. 清水 渉: *Medical Topics Series 不
整脈'03*: メディカルレビュー社, p.
80-91, 2003
2. 学会発表

(国際学会の特別講演、シンポジウム、
教育講演のみ)

1. Shimizu W: Scientific Symposia, 12th

World Congress on Cardiac Pacing and
Electrophysiology (ICPES), Hong
Kong, China, 2003. 2.

2. Shimizu W: Special Symposia,
American Heart Association (AHA)
2nd Asia Pacific Scientific Forum: New
Discoveries in Cardiovascular Disease
and Stroke: Bench to Bedside to
Community, Honolulu, USA, 2003. 6.

3. Shimizu W: Lecture, 2nd Brugada
Consensus Conference, Lake Placid,
USA, 2003. 9.

4. Shimizu W: Symposium, The 53rd
Annual Scientific Sessions of the
American College of Cardiology
(ACC), New Orleans, USA, 2004. 3.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

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
Takagi M、Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Kamakura S, Takamiya M	Abnormal response to sodium channel blockers in patients with Brugada syndrome: augmented localised wall motion abnormalities in the right ventricular outflow tract region detected by electron beam computed tomography.	<i>Heart</i>	89	169-174	2003
Aiba T, Kurita T, Suyama K, Satomi K, Taguchi A, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S	Directions of atrial excitation wavefront influenced antegrade conduction of manifest accessory atrioventricular pathway: a case report.	<i>J Interv Card Electrophysiol</i>	8	129-133	2003
Noda T、Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Nakagawa E, Kurita T, Aihara N, Kamakura S	Ventricular tachycardia associated with bidirectional reentrant circuit around the tricuspid annulus in arrhythmogenic right ventricular dysplasia.	<i>PACE</i>	26	2050-2051	2003
Miyasaka Y, Nakatani S, Suyama K, Kamakura S, Haiden M, Yamagishi M, Kitakaze M, Iwasaka T, Miyatake K	A simple and accurate method to identify early ventricular contraction sites in Wolff - Parkinson-White syndrome using high frame-rate tissue-velocity imaging.	<i>Am J Cardiol</i>	92	617-620	2003
Myoishi M, Yasuda S, Miyazaki S, Ueno K, Morii I, Satomi K, Otsuka Y, Kawamura A, Kurita T, Kamakura S, Nonogi H	Intravenous administration of nifekalant hydrochloride for the prevention of ischemia-induced ventricular tachyarrhythmia in patients with renal failure undergoing hemodialysis.	<i>Circ J</i>	67	898-900	2003

Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada JI	Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan.	Pharmacogenetics	13	741-757	2003
Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Echigo S, Nakamura K, Sunagawa K, Ohe T, Towbin J A, Napolitano C, Priori S G	Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome.	<i>J Am Coll Cardiol</i>	41	633-642	2003
Shimizu W	Genotype-Specific Clinical Manifestation in Long QT Syndrome.	<i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i>	1	401-409	2003
Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M	Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long QT syndrome.	<i>Circulation</i>	107	838-844	2003
Shimizu W	Gender difference and drug challenge in Brugada syndrome.	<i>J Cardiovasc Electrophysiol</i>	15	70-71	2004
Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, Washizuka T, Aizawa Y, Nakamura K, Ohe T, Aiba T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Towbin J A, Priori S G, Kamakura S	Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in LQT1 form of congenital long QT syndrome - Multi-center study in Japan -.	<i>J Am Coll Cardiol</i>		(in press)	2004

鎌倉史郎、相原直彦、栗田隆志、須山和弘、清水渉、里見和浩	緩徐解離型Na ⁺ チャンネル遮断薬の臨床的特徴と適応・フレカイニド	心電図	23	19-25	2003
鎌倉史郎、相原直彦、栗田隆志、清水渉、須山和弘、田口敦史、里見和浩	Brugada症候群の臨床	心臓	35	465-472	2003
岸田 浩	安全対策と薬剤性QT延長症候群.	心電図	23	251—252	2003
宮本篤	医薬品による致命的循環器系副作用—QT延長症候群—	北海道薬剤師会雑誌	20	2-6	2003
清水 渉, 野田 崇, 田邊康子, 高木 洋, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎	先天性QT延長症候群の遺伝子型の推定と非浸透例の検出	心電図	23	141-146	2003
清水 渉, 相庭武司, 鎌倉史郎	QT延長の功と罪	Prog Med	23	1311-1318	2003
清水 渉	Naチャンネル病におけるNaチャンネルブロッカーの役割. シリーズ『Naチャンネルブロッカーを考える』診断と治療	診断と治療	91	1246-1251	2003
清水 渉	チャンネル病. 特集「不整脈死を防ぐ」	Heart View	6	63-68	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

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
清水 渉	M細胞の電気生理学的性質と意義	杉本恒明監修, 井上 博編集	新不整脈学	南光堂		2003	52-55
清水 渉	QT延長症候群と torsades de pointes	杉本恒明監修, 井上 博編集	新不整脈学	南光堂		2003	339-343
清水 渉	Torsade de Pointes	新 博次編集	抗不整脈薬 の新たな展 開	医薬ジャーナル社		2003	254-272
清水 渉	Brugada症候群とは のようなものですか 心電図で類似所見を 見出す場合、どうすれば いいのですか? また、 患者さんへの指導はど うすれば良いでしょ うか? (開業医)	相澤義房編集	不整脈診療 ガイドランス	ディカル ビュー社		2003	46-47
清水 渉	QT延長症候群の臨 床	杉本恒明監修, 井上 博編集	Medical Topics Series 不整 脈'03	メデイカ ルレビュー 社		2003	80-91
清水 渉	心電図	小室一成編集	医学生向け 教科書シリ ーズ 講義 録 循環器 学	メデイカ ルレビュー 社		2004	印刷中

20031250

以降 P35-P200までは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P30-P33「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください