

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

重篤な循環器系副作用（QT 延長症候群等）
の症例情報収集・評価およびそれに基づく
併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

平成17（2005）年4月

主任研究者 鎌 倉 史 郎
(国立循環器病センター)

目次

I. 総合研究報告	
重篤な循環器系副作用（QT延長症候群等）の症例情報収集・評価およびそれに基づく併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究 1
国立循環器病センター 心臓血管内科	鎌倉史郎
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 11
III. 研究成果の刊行物・別冊	
1. 薬剤性QT延長症候群の情報、文献検索用CD-ROM	

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリー
サイエンス総合研究事業）
総合研究報告書

重篤な循環器系副作用（QT延長症候群等）の症例情報収集・評価

およびそれに基づく併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究

主任研究者 鎌倉 史郎 国立循環器病センター心臓血管内科医長

研究要旨

本研究は、薬剤がもたらす重篤な循環器系副作用であるQT延長症候群の症例情報の収集と評価を行い、QT延長とそれに由来する致死性不整脈であるTorsade de Pointes(TdP)の背景因子や危険因子を明らかにして、QT延長を予知したり、発症前に診断する手法を解明することを目的とする。3年間の成果として、1)薬剤誘発性QT延長症候群の実態調査と文献情報の収集を行い、原因薬剤や発症因子等のデータベースを作成した。また本症候群の情報検索用ソフトウェアを開発して、CD-ROMまたはWeb上で、疾患または病態、年齢、性、薬剤の薬効分類から文献を検索したり、薬剤名または薬効分類から相互作用薬とその作用機序、CYP分子種、注意喚起内容を検索できるようにした。2)QT時間、QTdispersion(QTD)、TWA等の心電図学的手法を用いて、QT延長のリスク評価を行った。また先天性QT延長症候群例を対象として、エピネフリン負荷試験を施行して、QTc時間等に基づいて遺伝子型を診断したり、薬剤性QT延長症候群や潜在性QT延長症候群を検出する方法を確立した。3)動脈灌流ネコ左室心筋切片を用いた薬剤性LQTSモデルとラット培養心筋モデルから、QT延長とTdPの発生機序を検討し、QT延長が女性に多い原因を解明した。

分担研究者

佐藤信範 千葉大学大学院薬学研究院医薬
品情報学 助教授
岸田浩 日本医科大学第1内科
教授
新博次 日本医科大学附属多摩永山病院
内科 教授

宮本篤 札幌医科大学医学部医療薬学
教授

清水涉 国立循環器病センター
心臓血管内科 医長

A. 研究目的

薬剤による副作用の中でも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。QT延長症候群では心電図上でQT時間が延長するとともに、Torsade de Pointes(TdP)と呼ばれる致死性の心室性不整脈を引き起こして失神発作や突然死が生じる。このQT延長は以前は一部の抗不整脈薬などによる特殊な循環器系副作用と考えられていたが、抗不整脈薬以外にも抗生物質、抗アレルギー薬、抗真菌薬、消化器作用薬、高脂血症薬、抗精神病薬、抗うつ薬など非循環器系の多種の薬剤で生じることが判明している。これら非循環器系薬剤によるQT延長は循環器系薬剤に由来するそれに比べて見過ごされがちで、それゆえ予期せぬ死亡例が多発した場合には重大な社会問題となることが推測されている。このためQT延長を惹起しうる薬剤の情報を蓄積して、それらを未然に予測したり、早期に検出する指標を発信することは社会的に極めて重要と考える。

本研究では、1. 薬剤誘発性QT延長症候群の実態調査と文献情報の収集を行い、原因薬剤や発症因子を検討して、症例検索並びに情報提供システムの基盤作りを行う。2. QT時間、QT dispersion、Tpeak-end 時間、微小T波交代現象(TWA)等の心電図学的手法を用いて、QT延長のリスク評価を行い、薬剤性QT延長症候群の診断法を確立する。3. 動物実験によりQT延長やTdPの発症機序を明らかにし、QT延長症候群が女性に多い原因を解明する。を最終的な研究目標とした。

このため平成14年度は、1)薬剤誘発性QT延長症候群のアンケート調査と心電図等の資料の蓄積、2)QT延長をもたらす薬剤、背景因子、機序等の臨床及び基礎的な文献調査、3)薬剤性QT延長の診断基準設定、4)リスク評価のためのTWA、QT dispersion 測定システムの整備、5)薬剤負荷心電図法によるQT延長非浸透例の検出システムの作成を目標とし、平成15年度

は、1)薬剤誘発性QT延長症候群の症例蓄積とTdP発症の背景因子・機序の解析、2)QT延長を引き起こす薬物相互作用の検討、3)QT延長を引き起こすリスク因子に関する分子薬理的検討、4)薬剤によるQT延長の発生機序の検討、5)薬剤性QT延長症候群例におけるTWA、QT dispersionの解析、6)TdPの発生機序解明のための、ネコ心筋切片標本を用いた薬剤性QT延長症候群モデル作成を目標とし、平成16年度は、1)QT延長を引き起こすリスク因子や薬物相互作用の総括的検討、2)薬剤性QT延長のデータベース構築、3)薬剤性QT延長症候群の症例検索並びに情報提供システムの基盤作り、4)QT延長を引き起こすリスク因子(性差)に対する薬理的検討の総括、5)心電図学的手法による薬剤性QT延長症候群検出法の総括的検討、6)薬剤性QT延長症候群の遺伝子型を推定するための診断基準作成を目標とした。

B. 研究方法

1. 薬剤誘発性QT延長症候群の実態調査と文献情報の収集、並びに症例検索と情報提供システムの基盤作りに関して：

平成14～16年度にかけてQT延長をもたらす薬剤、性差、機序等の臨床及び基礎的な文献調査と、薬剤誘発性QT延長症候群のアンケート調査を行い、その際の心電図情報を蓄積した。文献調査はOVID/MEDLINE および医学中央雑誌を用い、1966年から2001年までのQT延長に関する文献を収集した。また日本循環器学会から発行されているJapanese Circulation Journal(2002年からCirculation Journalへ名称変更)に記載された薬剤誘発性QT延長症候群の症例報告を収集し、QT延長の原因または誘因、年齢、性、薬剤名を調査して、データベースを作成した。QT延長に

関する医薬品情報は、医薬副作用被害救済・研究振興調査機構（現 医薬品医療機器総合機構）が管理する Web サイト「医薬品情報提供ホームページ（現 医薬品医療機器情報提供ホームページ）」内の「医療用医薬品の添付文書情報」から収集した。添付文書にQT延長の記載のある医薬品について、重大な副作用、相互作用の併用禁忌及び併用注意に「QT延長」及び「QTc延長」の記載のある医薬品を検索し、薬物相互作用におけるQT延長に関するデータベースを作成した。アンケート調査では、不整脈治療を行っている専門施設にケースカードを送付して、薬剤性QT延長症候群を生じた症例の原因薬剤、背景因子、TdP発症前後の心電図所見、血液生化学所見等を調査した。また、一般内科外来においてQTを延長させうる薬剤の使用実態調査を行った。

2. 心電図学的手法を用いたQT延長のリスク評価と、薬剤性QT延長症候群の診断法の確立に関して：

QT延長のリスク評価のために、薬剤性QT延長症候群症例を対象として、Cambridge社製CH2000を使用して、FFT解析により μ V-TWAの検出を試みた。またフクダ電子社製FCP4720ないしFDX6531自動心電計を用いて、12誘導心電図からQTDを測定した。さらに遺伝子解析で遺伝子型の確認された先天性QT延長症候群、LQT1型;31例(12家系)、LQT2型;23例(12家系)、LQT3型;6例(3家系)、対照群30例を対象として、交感神経刺激薬であるエピネフリン負荷試験(0.1mg/kgボラス静注 + 0.1mg/kg/分持続点滴)を施行し、潜在性QT延長症候群の検出、並びに先天性QT延長症候群の遺伝子型の推定におけるエピネフリン負荷試験の有用性を検討した。

3. 動物実験による薬剤性QT延長症候群の、QT延長とTdP機序の解明、性差の解明に関して：

同期拍動する新生仔ラット培養心筋細胞を用いて、TdP発生と密接に関係する α_1 -アドレナリン受容体とQT延長の関係を評価した。ウイスター系雌雄ラットの左心室筋を用いて膜標本を作成し、TdP発生と密接に関係する α_1 -アドレナリン受容体や β -アドレナリン受容体に対する放射性標識化合物(ラジオリガンド)の性差による結合性の違いを薬理的に検討した。さらに薬剤性QT延長とTdPの発生機序と Ca^{2+} チャネル遮断薬の有効性を検討するために、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。潜在的なKCNQ1異常モデルとして I_{Kr} 阻害薬(Chromanol 293B: 10 μ M)を投与した後、 I_{Kr} 阻害薬(E-4031: 1 μ M)を加えて薬剤誘起性QT延長モデルを作製した。

C. 研究結果

以下、担当研究者と3年間の研究成果を示す。

1. 薬剤誘発性QT延長症候群の実態調査と文献情報の収集、並びに症例検索と情報提供システムの基盤作り(岸田浩、佐藤信範、宮本篤、新博次)：

アンケート調査により45例の薬剤誘発性QT延長症候群例を収集し、それらの発症前後のデータを解析した結果、①発現時期・時間帯は、夏期に多く、日中にピークを認めた。②背景因子として抗不整脈薬服用中の循環器疾患を有する高齢の女性に多かった。③発症例では投与前からQTc間隔延長(490 \pm 87)があり、TdP発症直前(直後)では有意に延長(618 \pm 78)し、

薬剤中止後には有意に短縮していた(455±64)。④一般診療で使用される非循環器系薬剤でQT延長作用をもつ薬剤を2剤服用している例では、QT間隔が正常範囲内ではあるが、健常者に比べて有意に延長していた(437±28 vs 406±19)。Circulation Journalにおける薬剤性QT延長症候群の症例は1971年以降、計129例が報告されていた。原因薬剤分類別による発症頻度は、循環器用薬、中枢神経系、消化器用薬の順であり、報告数では、循環器用薬、中枢神経系、消化器用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順であった。原因・誘因として、女性77%、原因薬剤の薬理作用に起因するもの69%、心疾患の既往66%、徐脈性不整脈28%、電解質異常25.6%、肝・腎機能障害12.4%、先天性QT延長症候群7%などがあげられた。OVID/MEDLINEおよび医学中央雑誌における後天性QT延長症候群の75論文90症例の検討では、徐脈、低Ca血症、低K血症、低Mg血症、女性、高齢がQT延長に関連する因子として導き出され、薬剤ではテルフェナジン等の抗ヒスタミン薬、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ペンタミジン等の抗生物質、ハロペリドール等の精神神経系薬等がQT延長をもたらす抗不整脈薬以外の薬剤として確認された。またTdPの発現前後の心電図の検討から、QTc時間が460msec以上であると致死性不整脈を生じやすくなることが判明した。医薬品の添付文書には、重大な副作用として記載されている医薬品が105商品、23成分存在し、併用禁忌として27成分が、併用注意として18成分が記載されていた。記載率の多い薬効分類は、化学療法剤の8.96%、抗生物質製剤の5.00%、中枢神経系用薬の3.90%及び循環器用薬の1.33%であった。また、「併用注意」の項に記載のあった医薬品は、抗生物質の5.00%、化

学療法剤2.99%、循環器用薬の0.89%の順であった。これら相互作用によってQT延長を引き起こす薬剤は、単剤でQT延長を引き起こす薬剤とほぼ同じ成分であった。さらに、薬物相互作用によって引き起こされるQT延長を、その作用機序により分類すると、CYP2D6やCYP3A4などの「薬物代謝酵素阻害」、QT延長を引き起こす薬剤同士の組み合わせにより誘発される薬理的な「相加作用」や、カリウムの欠乏によりQT延長が誘発される「電解質異常の結果による誘発」の3つに分類されることが示唆された。文献及び医薬品添付文書情報からの原因薬剤調査では、2004年9月までに552種の薬剤が報告されていた。その発生頻度は、統合失調症治療薬>抗不整脈薬>抗菌薬>抗悪性腫瘍薬・抗鬱薬>抗真菌薬・消化器作用薬>高脂血症治療薬・骨粗鬆症治療薬>その他の順であり、循環器作用薬よりも非循環器作用薬でQT延長が多く認められた。これら薬剤によるTdPの発現機序としては、1)Na電流(I_{Na})の増強、2)K電流(I_K)抑制、3)Ca電流(I_{Ca})増強、4)α1受容体活性亢進、5)β受容体活性亢進、6)血清K値低下、7)血清Mg値低下、8)徐脈、9)Naチャネル抑制、が考えられた。

これらQT延長に関する医薬品の添付文書情報と、薬剤誘発性QT延長症候群の症例抄録から、患者情報(疾患または病態、年齢、性、薬剤の薬効分類)と薬物相互作用に関するデータベースを作成した。また、医薬品情報のデータベースからは、薬剤名または薬効分類から相互作用薬とその作用機序、CYP分子種、注意喚起内容を検索できるソフトウェアを、患者情報のデータベースからは、疾患または病態、年齢、性、薬剤の薬効分類から薬剤性QT延長症候群の文献を検索するソフトウェアを開発し、これらを用いてCD-ROM、またはWeb上から薬剤性QT延長症候群の情報を収

集、検索できるシステムを構築した。さらに日本医科大学のホームページに、QT延長に関するサイト (<http://www.nms.ac.jp/QTdrugs>) を開設して、QT延長作用を有する薬剤、TdPの発症頻度、米国のQT延長に関わるサイト等の情報を提供すると共に、QT延長に関する相談窓口 (FAXにて問い合わせ可能) を設けた。

2. 心電図学的手法を用いたQT延長のリスク評価と、薬剤性QT延長症候群の診断法の確立 (新博次、清水渉) :

FFT解析でTWA陽性と判定されたのは9例中3例(33%)であった。陽性例中QT延長の起因薬剤は抗不整脈薬による延長例が2例、非循環器用剤が1例であった。TWA検出、QTDの増大は、QT延長の程度に関連しているものと考えられたが、QT延長の程度とリスク増大との関係は明らかでなかった。

一方、先天性QT延長症候群57例(非浸透例を含む)と正常30例を対象としてエピネフリン負荷試験を施行したところ、エピネフリン点滴中の定常状態のQTc時間がQT延長症候群例で延長し、その検出率が90%近くまで向上することが判明した。またエピネフリン負荷試験中のQTc時間の変化と遺伝子型との関係を検討したところ、エピネフリン定常状態でQTc時間が35ms以上延長した場合はLQT1型、定常状態のQTc延長は35ms未満であるが、peakでのQTc延長が80ms以上の場合はLQT2型、それ以外の場合はLQT3型と診断しうることが判明した。

3. 動物実験による薬剤性QT延長症候群の、QT延長とTdP機序の解明、性差の解明 (宮本篤、清水渉) :

ラット培養心筋細胞での検討では、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 \rightarrow IP₃産生経路とともに、Ito減少によるAPD延長 \rightarrow 再分極遅延 \rightarrow EAD発生 \rightarrow QT延長 \rightarrow TdP発現が関与している可能性が示唆された。TdP発現に関係する α_1 -および β -アドレナリン受容体の結合性の検討では、ラジオレセプターアッセイ上、ラット心室筋アドレナリン受容体への結合量は雌雄で差がなかったが、親和性の増大が雌で認められ、女性とQT延長症候群との関連が明らかにされた。

動脈灌流ネコ左室心筋切片による薬剤誘起性QT延長モデルでは、心内膜、中層に比べて心外膜の活動電位持続時間(APD)が著しく延長し、これに伴いQT時間(279 \pm 12 \rightarrow 793 \pm 183 ms)と再分極時間の貫壁性QT dispersion(TDR)(24 \pm 5 \rightarrow 134 \pm 75 ms)が著明に延長すると共に、心外膜から早期後脱分極(EAD)が出現し、一部はTdPへと移行した。またCa²⁺チャネル遮断薬のベラパミル(2.5 μ M)は、EPIのAPDを著しく短縮することでQT時間を短縮(557 \pm 178 ms)し、TDRを縮小(35 \pm 37 ms)して、薬剤性QT延長症候群モデルで惹起されるEADおよびTdPを完全に抑制した。

D. 考察

薬剤性QT延長症候群の文献調査により、QT延長をもたらす薬剤名、薬効分類と患者背景が明らかになった。それらには、化学療法剤、抗生物質製剤、中枢神経系用薬、循環器官用薬などがあり、相互作用によりQT延長を引き起こす薬剤と単独でQT延長をおこす薬剤とはほぼ同じであることが判明した。また循環器官用薬、中枢神経系用薬、消化器官用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順に、薬剤性QT延長症候群が生じやすく、危険因子として、女性、心疾患、先天性QT延長症候群、肝機能障

害、電解質異常等が存在することが確かめられた。以上よりこれらの薬剤の投与前には危険因子の有無を確認する必要があり、一方で TdP が生じてしまった症例では、不整脈の治療とともに、これらの因子を速やかに除去する必要があると考えられた。これらの結果に基づいて薬剤誘発性QT延長症候群のデータベースと、検索用ソフトウェアが作成され、CD-ROM に収載された。本 CD-ROM は、薬剤誘発性QT延長症候群の情報の収集や検索を容易にして有害事象防止のための医薬品安全対策に貢献できるが、それ以外に、医療関係者（医学、薬学の学生も含む）の研修用の資料としても活用しようと考えられた。

培養心筋細胞モデルを用いた検討では、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を用いて、簡便で新しい心筋細胞収縮性の評価とその機能調節に関する薬理的検討が行われた。本モデルは、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。本研究では TdP 発現と密接に関係する α_1 -および β -アドレナリン受容体にも注目し、雌雄差をラットの心筋受容体の量的・質的な結合性から検討した。先天性または薬剤性QT延長症候群が女性に多い原因として、現在、性ホルモンの関与が示唆されているが、本研究で用いた分子薬理学的手法はQT延長症候群の機序を解析する新しい手法と考えられた。一方、薬剤誘起性QT延長モデルを用いた検討からは、軽度のイオンチャネル機能異常は、QT延長症候群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+} チャネル遮断薬のベラパ

ミルが有効であることが示された。

先天性QT延長症候群では、遺伝子型の診断が治療に極めて重要であり、一般的には遺伝子解析により、それがなされている。しかしながら遺伝子解析はそれが可能な施設が限定され、経費がかかり、かつ診断までに一定の時間を要することが限界として知られている。本研究では遺伝子解析に依存しないで、心電図学的手法で遺伝子型を診断する方法を検討した。エピネフリン負荷試験は、QT延長症候群の90%を占めるLQT1~3型を正確に鑑別でき、また潜在性QT延長症候群を検出できた。本法は遺伝子解析に先立って、QT延長症候群の遺伝子型を推定できるため、治療を急ぐ例や、遺伝子診断が不能な例(40-50%を占める)、薬剤性QT延長症候群に有用と考えられた。

E. 結論

本研究で作成したデータベースと検索システムは、薬剤誘発性QT延長症候群の情報を提供できるだけでなく、医薬品の安全対策にも活用しうるため、国民の医療の向上に貢献できると考えられた。また、本研究で用いた薬剤性QT延長症候群モデル、分子薬理学的手法、心電図学的手法は薬剤性QT延長症候群の検出や診断、機序の解明に有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)鎌倉史郎：不整脈の診断と治療－QT延長症候群を中心に－。呼吸と循環 50:1051-1055, 2002
- 2)Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S,

- Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Horie M, Napolitano C, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W: Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*, 23:975-83, 2002
- 3) Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S: Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 39:1984-91, 2002
- 4) Shimizu W, Satomi K, Kamakura S: Images in cardiology: Visualisation of activation and repolarization in congenital long QT syndrome. *Heart*, 88:190, 2002
- 5) Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, Maruo T, Kanzaki H, Nakatani S, Kamakura S, Miyatake K, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, Tsukada K: Detection of spatial repolarization abnormalities in patients with LQT1 and LQT2 forms of congenital long-QT syndrome. *Physiol Meas*, 23:603-14, 2002.
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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. *Circulation*, 107:838-44, 2003
- 9) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 41:633-42, 2003
- 10) 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 localized wall motion abnormalities in the right ventricular outflow tract region detected by electron beam computed tomography. *Heart*, 89 : 169-174, 2003
- 11) 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. *J Interv Card Electrophysiol*, 8 : 129-133, 2003
- 12) 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. *PACE*, 26 : 2050-2051, 2003
- 13) 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. *Am J Cardiol*, 92 : 617-620, 2003

- 14) 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. *Circ J*, 67:898-900, 2003
- 15) 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
- 16) 鎌倉史郎: 抗不整脈薬. 臨床と研究, 81 : 99-105, 2004
- 17) 鎌倉史郎, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦: 長期治療におけるソタロールとアミオダロンの使い分け. 心電図, 25 : 56-64, 2005
- 18) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S: Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after Amiodarone. *PACE*, 27: 901-909, 2004
- 19) Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, Tsukada K: Reconstruction of action potential of repolarization in patients with congenital long-QT syndrome. *Phys Med Biol*, 49: 2103-2115, 2004
- 20) Noda T, Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Okamura H, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Ventricular tachycardia with figure eight pattern originating from the right ventricle in patient with cardiac sarcoidosis. *PACE*, 27: 561-562, 2004
- 21) 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 AJ, Priori GS, Kamakura S: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 44: 199-125, 2004
- 22) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin AJ, Priori GS, Kamakura S: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 1: 276-283, 2004
- 23) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S: Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after amiodarone. *PACE*, 27: 901-9, 2004
- 24) Noda T, Shimizu W, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Classification and mechanism of Torsade de Pointes initiation in patients with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*, 25: 2149-54, 2004
- 25) Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Response of beat-by-beat QT variability to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2: 149-54, 2005

2. 学会発表

- 1) 鎌倉史郎: Q T延長症候群と Brugada 症

- 候群. 第 50 回日本心臓病学会学術集会, 名古屋, 2002
- 2) Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W: Differential effects of β blockade on dispersion of repolarization in absence and presence of sympathetic stimulation between LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 23rd NASPE, San Diego, 2002
- 3) 横川美樹, 清水渉, 田口敦史, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎, 神鳥明彦, 相庭武司, 稲垣正司: 先天性QT延長症候群における心磁図による再分極過程の評価—体表心電図との比較—. 第 17 回日本心臓ペースング・電気生理学学会, 富山, 2002
- 4) 横川美樹, 清水渉, 神鳥明彦, 稲垣正司, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: 先天性QT延長症候群における再分極異常の評価: 心磁図を用いた検討. 第 19 回日本心電学会学術集会, 名古屋, 2002
- 5) Okamura H, Shimizu W, Noda T, Takaki H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Effect of propranolol on sympathetic stimulation-induced dynamic change of repolarization in LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 74th AHA, Chicago, 2002
- 6) Takenaka K, Aiba T, Shimizu W, Kobori A, Nimnomiya T, Otani H, Kubota T, Kamakura S, Horie M: Exercise stress test helps genetic diagnosis between the LQT1 and LQT2 forms of the long QT syndrome. 74th AHA, Chicago, 2002
- 7) Kamakura S: Management of long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 8) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Kamakura S: Epinephrine test for genotyping LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 9) Noda T, Shimizu W, Nakagawa E, Ohtomo K, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Initiating mode of torsades de pointes in patients with congenital long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 10) Yokokawa M, Shimizu W, Kandori A, Inagaki M, Noda T, Nakagawa E, Ohtomo K, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Spatial repolarization abnormalities detected by magnetocardiogram in LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 11) Kamakura S: Management of long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 12) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Kamakura S: Epinephrine test for genotyping LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 13) Noda T, Shimizu W, Nakagawa E, Ohtomo K, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Initiating mode of torsades de pointes in patients with congenital long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 14) Yokokawa M, Shimizu W, Kandori A, Noda T, Nakagawa E, Ohtomo K, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Kamakura S: Spatial repolarization abnormalities detected

- by magnetocardiogram in LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 24th NASPE, Washington DC, 2003
- 15) Shimizu W, Aiba T, Inagaki M, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S : Increased spatial and transmural dispersions of repolarization after chronic oral amiodarone stratify the risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias. 24th NASPE, Washington DC, 2003
- 16) Kamakura S: Clinical profiles and prognosis of patients with Brugada syndrome- A multi-center study for risk stratification and management in Japan. 第 69 回日本循環器学会総会学術集会, 横浜, 2005
- 17) 鎌倉史郎, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦 : 長期治療におけるソタロールとアミオダロンの使い分け. 学術諮問委員会提言シンポジウム第 2 1 回日本心電学会学術集会, 京都, 2004
- 18) 宮本康二, 清水渉, 横川美樹, 岡村英夫, 飛梅威, 野田崇, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎 : Brugada 症候群における Na⁺チャンネル遮断薬負荷試験-ピルジカイニドとフレカイニドの比較-. 2 1 回日本心電学会学術集会, 京都, 2004
- 19) Shimizu W: Provocative testing in long QT syndrome., Symposium "Genotype-phenotype correlation in inherited cardiac arrhythmias and sudden cardiac death". 53rd ACC, New Orleans, 2004
- 20) Okamura H, Kamakura S, Noda T, Otomo K, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Kurita T, Aihara N : Clinical characteristics of patients with idiopathic ventricular fibrillation. 第 3 1 回世心電学会, 京都, 2004
- 21) Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Yokokawa M, Okamura H, Otomo K, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S : Idiopathic ventricular fibrillation initiated by premature extrasystoles originating from right ventricular outflow tract. 第 3 1 回世心電学会, 京都, 2004
- 22) Ohgou T, Shimizu W, Okamura H, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Kamakura S : Clinical characteristics and management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. 77th AHA, New Orleans, 2004
- 23) Satomi K, Kurita T, Takaki H, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Niwaya K, Kobayashi J, Kamakura S : Heart rate dynamics at the onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. 77th AHA, New Orleans, 2004
- 24) Otomo K, Suyama K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Aihara N, Kamakura S : Implications of 2:1 atrioventricular block during common type atrioventricular nodal reentrant tachycardia: Localizations of site of block and lower turnaround point of reentrant circuit. 77th AHA, New Orleans, 2004
- 25) Shimizu W, Matsuo K, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H : Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. 77th AHA, New Orleans, 2004
- H. 知的財産権の出願・登録状況
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
清水 涉	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 涉	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 涉	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 涉	Brugada症候群と どのようなもの ですか？心電図で 似所見を示す 合、どうすれば いいのですか？ た、患者さんへ 指導はどうすれ 良いでしょうか (開業医)	相澤義房編 集	不整脈診 療ガイド ンス	ディカ ルビュ ー社		2003	46-47
清水 涉	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 涉	エピネフリン負 荷による潜在性 QT延長症候群の 診断と遺伝子型 の推定. 4章 心 電図診断	小川 聡編 集	不整脈診 療のコツ と落とし 穴	中 山 書 店		2004	102-103

清水 涉	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 カルピ ュー社		2004	110-115
Shimizu W	Acquired Form of Brugada Syndrome.	in Antzelevi tch C (ed)	The Brugada Syndrom e	Blackw ell Futura		2004	166-177
Shimizu W, Antzelevitch C	Long QT syndrome.	Lang F (ed)	Molecular mechanism s of disease: an Encyclope dic reference	Springer UK		2005	(in press)
清水 涉	薬物と心電図異 常.	村川裕二編 集	新、目で みる循環 器病シリ ーズ『心 電図』	メデイ カルレ ビュー ー社		2005	84-95
清水 涉	QT延長症候群. I. 循環器疾患.	富野康日己 編集	内科疾患 診療マニ ュアル	中外医 学社		2005	(印刷中)

研究成果の刊行に関する一覧表

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
鎌倉史郎	不整脈の診断と治療－QT延長症候群を中心に－	呼吸と循環	50	1051-1055	2002
Noda T, et al.	Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome.	Eur Heart J	23	975-83	2002
Shimizu W, et al.	Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome.	JACC	39	1984-91	2002
Shimizu W, et al.	Visualisation of activation and repolarization in congenital long QT syndrome.	Heart	88	190	2002
Kandori A, et al.	Detection of spatial repolarization abnormalities in patients with LQT1 and LQT2 forms of congenital long-QT syndrome.	Physiol Meas	23	603-14	2002

Takenaka K, et al.	Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome.	Circulation	107	838-44	2003
Shimizu W, et al.	Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome.	JACC	41	633-42	2003
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.	Heart	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.	J Interv Card Electrophysiol	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.	PACE	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.	Am J Cardiol	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.	Circ J	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 JA, Napolitano C, Priori S G	Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome.	J Am Coll Cardiol	41	633-642	2003
Shimizu W	Genotype-Specific Clinical Manifestation in Long QT Syndrome.	Expert Review of Cardiovascular Therapy	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.	Circulation	107	838-844	2003
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
Shimizu W	Gender difference and drug challenge in Brugada syndrome.	J Cardiovasc Electrophysiol	15	70-71	2004
清水 渉	チャンネル病. 特集「不整脈死を防ぐ」	Heart View	6	63-68	2004

Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T et.al	Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome.	Heart Rhythm	1	276-283	2004
Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, et. Al	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 -.	J Am Coll Cardiol	44	117-125	2004
Kobori A, Sarai N, Shimizu W, et al	Additional gene variants reduce effectiveness of β -blockers in the LQT1 form of the long QT syndrome.	J Cardiovasc Electrophysiol	15	190-199	2004
Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, et. Al	Reconstruction of action potential of repolarization in patients with congenital long-QT syndrome.	Phys Med Biol	49	2103-2115	2004
Aiba T, Shimizu W, et al	Excessive prolongation of QT interval and increased dispersions of repolarization after chronic oral amiodarone predict the recurrence of ventricular tachyarrhythmia.	PACE	27	901-909	2004
Noda T, Shimizu W, Satomi K, et.al	Classification and mechanism of initiation of torsade de pointes in patients with congenital long QT syndrome.	Eur Heart J	25	2149-2154	2004

Noda T, Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Okamura H, Kurita T, Aihara N, Kamakura S	Ventricular tachycardia with figure eight pattern originating from the right ventricle in patient with cardiac sarcoidosis.	PACE	27	561-562	2004
鎌倉史郎	抗不整脈薬	臨床と研究	81	99-105	2004
新 博次	QT延長	臨床医薬	20	743-749	2004
新 博次	Brugada 症候群の診断、治療：わが国の現状	日本内科学会雑誌	93	155-161	2004
岸田浩、平山悦之、小林義典、新博次	心電学研究の進歩	循環器専門医	12	95-101	2004
藤中祐美子、村田和也、新博次、岸田浩	薬剤性QT延長に関する実態調査	臨床薬理	35	148	2004
清水 渉	成人のQT延長症候群。特集「遺伝性不整脈と心臓突然死」	循環器科	55	327-332	2004
清水 渉	イオンチャネル病の最近の話題	herapeutic Research	25	1569-1575	2004
Shimizu W, Aiba T, et. Al	Specific therapy based on the genotype and cellular mechanism in inherited cardiac arrhythmias. - Long QT syndrome and Brugada syndrome -.	Curr Pharm Design		(in press)	2005
Shimizu W	The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis.	Cardiovasc Res		(in press)	2005