

氏名(生年月日)	スズキ ツヨシ 鈴木 豪
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2507 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	日本人におけるアミオダロン肝障害の検討
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 77 卷 第 12 号 710-715 頁 2007 年
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏 (副査) 教授 立元 敬子, 三橋 紀夫

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

上室性および心室性不整脈に有効性が高いアミオダロンに伴う肝障害は古くから知られているが、欧米に比し低用量治療が行われている日本での肝障害に関する検討はほとんどない。本研究の目的は、日本人におけるアミオダロン治療開始後の血清肝酵素の変動と肝障害の頻度、および用量・血中濃度との関係について検討することである。

### 〔対象および方法〕

1996～2002年に当院にてアミオダロンを導入した不整脈患者 252 人を対象に治療開始後 1 年間の血清肝酵素値 (AST, ALT, LD), および用量, アミオダロンおよびデスエチルアミオダロン血中濃度との関係を後ろ向きに調べた。アミオダロン肝障害は他の原因が否定され, 血清 AST, ALT 値が正常上限の 2 倍以上の上昇とした。

### 〔結果〕

アンカロンの初期負荷量は 400～800mg, 維持量は 100～200mg であった。治療中に肝障害と判断された例は 15 例 (5.9%) であった。また, 血清 AST, ALT が正常の 3 倍以上を呈した例は 2 例のみであった。この 2 例は減量することで肝酵素値の改善が認められた。血中濃度と肝酵素値変化率の関係を検討したところアミオダロン濃度と肝酵素値変化率には一定の関係を認めなかったものの活性代謝体である, デスエチルアミオダロン濃度と AST 変化率に正の相関を認めた ( $r=0.32$ ,  $p=0.004$ )。

### 〔考察〕

薬剤性肝障害の機序は, 薬物および代謝物中毒性物質による直接作用と肝内で代謝された薬物または蛋白結合物によるアレルギー機序が考えられる。アミオダロンは脂溶性が高く, 主に肝臓で代謝を受け, 体内から除去される。代謝の第 1 相反応は薬物の酸化, 還元, 加水分解過程であり, この反応によりフリーラジカルや求電子体が発生し, 肝細胞傷害が起こると考えられている。この第 1 相反応は肝補酵素であるチトクロム P450 (CYP) が関与しており, アミオダロンも主に CYP 3A で代謝されることから, 肝細胞毒性を有するフリーラジカルの産生増加がアミオダロンによる肝障害に関係しているとの指摘がある。われわれの検討からは, 用量依存性に血清肝酵素の上昇は認めなかったことから, おそらく, 低用量アミオダロン治療ではほとんど肝酵素に影響しないと思われる。また血清 AST 値と代謝物であるデスエチルアミオダロンとに正の相関関係が認められた結果については肝障害について一部デスエチルアミオダロンによる関与を示唆するものと思われる。

### 〔結論〕

欧米に比し, 低用量アミオダロン治療の日本では, 用量依存性の血清肝酵素上昇は認められなかった。また, アミオダロンによる肝障害, 肝毒性の発現も少なかった。しかし, 高用量では用量, 血中濃度に依存して肝酵素が上昇する可能性は否定できない。

## 論文審査の要旨

上室性および心室性不整脈に有効性が高いアミオダロンに伴う肝障害は古くから知られているが、欧米に比し低用量治療が行われている日本での肝障害に関する検討はほとんどない。そこで、日本人におけるアミオダロン治療開始後の血清肝酵素の変動と肝障害の頻度、および用量・血中濃度との関係について検討した。アミオダロンを導入した不整脈患者 252 人を対象とし初期負荷量は 400~800mg, 維持量は 100~200mg であった。肝障害と判断された例は 15 例(5.9%)であった。また、血清 AST, ALT が正常の 3 倍以上を呈した例は 2 例のみであった。この 2 例は減量することで肝酵素値の改善が認められた。血中濃度と肝酵素値変化率の関係を検討したところアミオダロン濃度と肝酵素値変化率には一定の関係を認めなかったものの、活性代謝体であるデスエチルアミオダロン濃度と AST 変化率に正の相関を認めた ( $r=0.32$ ,  $p=0.004$ )。欧米に比し、低用量アミオダロン治療の日本では、用量依存性の血清肝酵素上昇は認められなかった。また、アミオダロンによる肝障害、肝毒性の発現も少なかった。しかし、高用量では用量、血中濃度に依存して肝酵素が上昇する可能性は否定できない。

105

氏名(生年月日)	ヒガシ タニ ミチ アキ 東 谷 迪 昭
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2508 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	HIJAMI Registry における糖尿病のない急性心筋梗塞退院 1,615 例の糖化ヘモグロビン(HbA1c)と心血管イベントに関する研究
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 77 巻 第 12 号 764-770 頁 2007 年
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏 (副査) 教授 岩本 安彦, 吉岡 俊正

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

糖尿病、耐糖能障害は単独でも心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患を引き起こす強力なリスクファクターである。近年、心血管疾患発症リスクは、HbA1c の正常範囲から連続的に上昇し始めるとの報告がされ、心血管疾患発症リスクは糖尿病と診断されるよりも、もっと低いレベルの血糖から上昇することが注目されている。しかし、心筋梗塞後の二次予防としての観点での心血管事故発生と血糖コントロールとの関連は明らかでない。

糖尿病の診断のない急性心筋梗塞生存退院症例において、HbA1c が退院後の心血管事故の予測因子として有用であるかを検討した。

### 〔対象と方法〕

1999~2001 年に 17 施設に入院となった急性心筋梗塞患者の登録例のうち糖尿病患者を除いた 1,615 例を対象に解析を行った。

### 〔結果〕

平均追跡期間は 4.1 (3.5~4.8) 年であり、follow-up 率は 95.5% と極めて良好であった。退院時平均 HbA1c は  $5.3 \pm 0.5\%$  であった。全症例を HbA1c の低いものから 25% ごとに 4 群に分割した。心血管死、心筋梗塞の再発、主要心血管イベント、などを含めた生命予後は 4 群間で有意差を認めなかった。しかし、入院中の急性期再灌流療法の有無、血圧、心筋梗塞の既往そして左室駆出率には 4 群で差はないにもかかわらず、HbA1c の最も高い群