

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

小池秀樹より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 543 号

学位申請者 : 小 池 秀 樹

学位審査論文 : Obesity is associated with the development of interstitial pneumonia under long-term administration of amiodarone in refractory atrial fibrillation patients

(難治性心房細動に対する長期アミオダロンの内服における間質性肺炎の発症と肥満との関連性)

著 者 : Hideki Koike, Tadashi Fujino, Makiko Koike, Masaya Shinohara, Ken Kitahara, Toshio Kinoshita, Hitomi Yuzawa, Takeya Suzuki, Hideyuki Sato, Shunji Fukunaga, Kenzaburo Kobayashi, Takanori Ikeda

公 表 誌 : International Heart Journal 57 (1) : 30-34, 2016

論文内容の要旨 :

背景:

アミオダロン錠は難治性心房細動に対して、しばしば用いられるが、間質性肺炎などの深刻な合併症も散見される。一般的にはアミオダロンによる間質性肺炎の発症率は10%前後といわれており、死亡率は2%前後にのぼるといふ報告もある。近年、心房細動患者は増加の一途をたどっており、ガイドラインの改定などもふまえて、心房細動患者へアミオダロン錠を使用する機会が増えてきている。我々は、難治性心房細動患者における、長期間のアミオダロン錠の使用による間質性肺炎の発現率と発症との関連因子について検討した。

方法:

2004年1月から2013年12月の期間に心房細動患者に対して、アミオダロン錠を使用した連続122例(65.8 ± 11.4歳, mean body mass index [BMI] 23.2 ± 4.3 kg/m²)を対象とし、後ろ向き観察研究を行った。対象患者への効果と副作用の発現率を調べた。さらに、間質性肺炎の発症の有無で2群比較を行い、その臨床的要因について詳細に検討した。アミオダロン錠は導入量として400mg/日で開始し、導入期以降では、抗不整脈効果や副作用の有無を確認しながら、50mg から400mg/日で投与量を

調節した。

結果：

平均観察期間は49.2 ± 28.2か月で、平均アミオダロン投与量は、182.6 ± 62.4mgであった。122例のうち、53例(43.4%)は、アミオダロンによる薬理的除細動に成功し、洞調律を維持していた。副作用に関しては、全体の46例(37.7%)に有害事象を認め、間質性肺炎は8例(6.6%)、甲状腺機能異常は35例(28.7%)、その他が5例(4.1%)であった。間質性肺炎を発症した8例のうち、4例(50%)は肥満(BMI > 27 kg/m²)を呈していた。対象患者122例を間質性肺炎発症の有無で2群間比較を行ったところ、平均BMI値は、間質性肺炎を発症した群が有意に高値であった(23.0 ± 4.2 kg/m² [non-IP group] versus 26.4 ± 4.9 kg/m² [IP group]; P = 0.029)。また、BMI 27 kg/m²をカットオフとし、間質性肺炎の発症率を Kaplan-Meier 曲線で示したところ、BMI > 27 kg/m²の群で有意に間質性肺炎の発症率が高値であった(P = 0.013)。年齢、BMI、既往歴、血中アミオダロン濃度を調節し、COX 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行うと、肥満(BMI > 27 kg/m²)が、間質性肺炎発症の独立した危険因子であった(HR 4.55, 95%CI 1.14-18.21, P = 0.032)。一方で、年齢、アミオダロンの使用量、使用期間などは間質性肺炎の発症の有無で、有意な差を認めなかった。

考察：

アミオダロンとその代謝産物は、体内の分布容積が大きく、特に脂肪、皮膚、肺に多く分布する。また、半減期も長く、長期内服により体内に蓄積される。アミオダロンによる間質性肺炎は、以前から多く報告されており、高容量の使用や高齢者への使用が発症のリスクと言われてきた。アミオダロンによる間質性肺炎発症の機序は、明確には解明されていないが、アミオダロンの直接的な肺障害作用と免疫応答による間接的な肺障害作用によるものと考えられている。また、アミオダロン代謝産物であるデスエチルアミオダロンの方が、より肺毒性が強いことも示されている。アミオダロンは脂溶性薬剤であるため、肥満患者において、より体内蓄積が多く、アミオダロンの体内クリアランスが低下したという報告もある。以上のことから、肥満患者の方が、より肺毒性の強い、デスエチルアミオダロンが脂肪組織に蓄積されることで、間質性肺炎の発症のリスクが高まると考えられた。本研究では、一般的に言われている年齢やアミオダロンの投与量で間質性肺炎の発症において有意差を認めなかったが、これらの因子は以前より指摘されており、臨床医が上記を考慮し、薬剤調節を行ったためと考えた。

結語：

難治性心房細動患者に対する、長期間のアミオダロンの内服は洞調律維持に有用であった。一方、重篤な合併症も同様に散見された。とくに、肥満は、間質性肺炎の発症に関連する独立した危険因子であることが示された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 543 号	氏 名	小 池 秀 樹
学位審査担当者	主 査	中 村 正 人
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	杉 山 篤
	副 査	本 間 栄
	副 査	盛 田 俊 介

学位審査論文の審査結果の要旨 :

高齢化に伴い心房細動の有病率は上昇し難治性心房細動に対する治療薬であるアミオダロンの使用機会は増加してきている。一方、この薬剤による肺線維症は致死的合併症になりえることが知られている。しかし、肺線維症合併のリスク因子に関しては解明されていない。そこで著者らは、難治性心房細動患者における、長期間のアミオダロン錠の使用による間質性肺炎の発現率と発症との関連因子について後ろ向き観察研究を行った。対象は2004年1月から2013年12月の期間に心房細動患者に対して、アミオダロン錠を使用した連続122例。平均観察期間は49.2 ± 28.2か月で平均アミオダロン投与量は182.6 ± 62.4mgであった。46例(37.7%)に有害事象を認め、そのうち間質性肺炎は8例(6.6%)であった。間質性肺炎合併例は平均BMI値が有意に高値であり(P = 0.029)、ROC解析結果に基づくBMIカットオフポイントは27 kg/m²であり、カプランマイヤー曲線解析にてBMI > 27 kg/m²群で有意に間質性肺炎の発症率が高値であった(P = 0.013)。年齢、BMI、既往歴、血中アミオダロン濃度を調節したCOX比例ハザードモデルによる多変量解析にて肥満(BMI > 27 kg/m²)は間質性肺炎発症の独立した危険因子であった(HR 4.55, 95%CI 1.14-18.21, P = 0.032)。以上から、肥満は、アミオダロンによる間質性肺炎発症の独立した危険因子であると結論した。

平成28年7月25日(月曜日)19:00から医学部3号館2階ミーティングルームで東丸教授、杉山教授、中村の出席のもと審査が行われた。盛田教授、本間教授は公務のため欠席、書面審査を実施した。多剤服薬例、心不全例が多い本疾患の診断は決して容易でないことから診断根拠に関する質疑が多くなされた。本研究は後ろ向きの検討であり、レントゲン所見、KL-6の上昇、投薬中止による改善などから臨床的に診断され、BALは未実施、DLSTも全例で実施してはいないことが述べられた。他の薬剤による相互的作用などの可能性について検討がなされていない点が本研究の一つの限界であるが、BMI > 27をカットオフとして間質性肺炎の発症の差異を見出した点は有益であると評された。そのうえで、BMIと間質性肺炎発症のメカニズムについて質疑が行われた。アミオダロンの分布容積が大きいことから小池氏はBMIが大きい症例はアミオダロン代謝産物の蓄積、中毒性が高くなり肺障害が生じる可能性があるのではないかと述べた。一方、審査委員からはその他のメカニズムも要因として考案してよいのではないかと指摘された。後ろ向き研究といった限界はあるものの、肥満がアミオダロンの肺毒性に対するリスク因子であることを初めて示した貴重な論文であると評価され、厳正なる審査の結果、学位に値すると結論された。