

## 学位論文審査結果の報告書

氏 名 大和 幹枝

生 年 月 日 昭和 63 年 2 月 10 日

本 籍 (国籍) 日 本

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 144 号

学位授与の条件 学位規程第5条該当  
(博士の学位)

論 文 題 目 血中アミオダロンおよびN-デスエチルアミオダロンと甲状腺機能異常との関係に関する研究

学 位 論 文 受 理 日 平成 30 年 1 月 10 日

学位論文審査終了日 平成 30 年 2 月 19 日

審 査 委 員

(主 査) 高田 充隆



(副主査) 川畑 篤史



(副主査) 岩城 正宏



(副 査) 和田 恭一



(指導教員)



## 論文内容の要旨

本研究では、医療に関する情報が電子化されたビッグデータを使用し、アミオダロン (AMD) および N-デスエチルアミオダロン (DEA) 血中濃度と甲状腺機能異常との関連性についてデータマイニング手法で解析するとともに、後ろ向きコホート研究を用いて AMD および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常発症との関連について検討している。

アミオダロン (AMD) は、致死的不整脈治療に用いられる Vaughan Williams 分類のクラスⅢ群に属する抗不整脈薬である。甲状腺機能異常症 (甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症) は、AMD 療法を受けている患者にとって重要な問題である。これまでの研究において、AMD 誘発性甲状腺中毒症の予測因子として、若年齢、男性、甲状腺自己抗体産生、甲状腺腫、低肥満度指数 (BMI) が報告されており、また、AMD 誘発性甲状腺機能低下症の予測因子として、高齢、ベースラインにおける高い甲状腺刺激ホルモン値、低い左室駆出率、糖尿病、女性における甲状腺自己抗体産生が報告されている。しかし、AMD 誘発性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症の明確な予測因子は不明である。

AMD による甲状腺細胞毒性は主に甲状腺細胞に対する薬物の直接的な作用が原因であると報告されている。AMD は主にチトクロム P450 により活性代謝物である N-デスエチルアミオダロン (DEA) に代謝される。また、AMD と DEA の半減期は、それぞれ 55 日および 62 日と極めて長い。さらに、AMD および DEA は、非常に脂溶性が高く半減期が長いために、様々な組織および臓器に濃縮され蓄積されると考えられている。DEA は AMD よりも甲状腺細胞に対する細胞毒性が強く、さらに DEA の甲状腺内濃度は AMD よりも高いことが知られている。これらのことから、AMD 治療中の患者における甲状腺機能異常発症において、DEA が重要な役割を果たしていると考えられる。しかし、現在まで、AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と AMD 誘発性甲状腺機能異常との関連は明らかにされていない。そこで、本研究では、AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常との関連をデータマイニング手法で解析するとともに、後ろ向きコホート研究によって、AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常との関連について検討が行われた。

第 1 章では、循環器疾患の高度専門病院である国立循環器病研究センター (NCVC) における病院情報システムから、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離チロキシン (FT4) および遊離トリヨードサイロニン (FT3) を含むデータセットを抽出し、これらの関連性についてデータマイニング手法を用い検討された。AMD 療法開始時に甲状腺機能異常と診断された患者のデータは除外し、AMD の経口投与を受けている患者から得られたデータセットで、AMD、DEA、FT3、FT4 および TSH のすべての測定値が揃っているデータセットを解析対象とされた。甲状腺関連ホルモンの異常値の多くは、AMD および DEA 血中濃度の治療域内 ( $0.5\text{--}2.0\mu\text{g/mL}$ ) で認められた。甲状腺機能亢進群の平均 DEA/AMD 比は甲状腺機能正常群より高く ( $0.95 \pm 0.42$ )

vs.  $0.87 \pm 0.28$ ,  $p=0.0209$ )、甲状腺機能低下群の平均 AMD/DEA 比は、甲状腺機能正常群より高く ( $0.95 \pm 0.42$  vs.  $0.87 \pm 0.28$ ,  $p=0.0209$ )、甲状腺機能低下群の平均 AMD/DEA 比は、甲状腺機能正常群よりも低かった ( $0.77 \pm 0.26$  vs.  $0.87 \pm 0.28$ ,  $p=0.0038$ )。また、TSH 低値群 ( $0.98 \pm 0.41$  vs.  $0.87 \pm 0.28$ ,  $p<0.001$ ) および FT4 高値群 ( $0.90 \pm 0.33$  vs.  $0.84 \pm 0.27$ ,  $p=0.0037$ ) の DEA/AMD 比は、正常群と比較して有意に高かった。一方、TSH 高値群は、正常群よりも有意に低い DEA/AMD 比を示した ( $0.81 \pm 0.25$  vs.  $0.87 \pm 0.28$ ,  $p<0.0001$ )。これらの結果から、DEA/AMD 比の上昇および低下が、AMD 誘発性甲状腺亢進および甲状腺機能低下にそれぞれ関連している可能性が示唆され、DEA/AMD 比が、AMD 誘発性甲状腺機能異常の予測因子である可能性が考えられた。しかし、本仮説を確認するために、良くデザインされた臨床試験による検証が必要であると考えられた。

第2章では、2012年1月～2016年4月の期間中に AMD で治療された患者を病院情報システムデータベースから抽出し、投与期間中に少なくとも1回以上 AMD 血中濃度および DEA 血中濃度が測定されている患者を研究対象とした。合計 377 名の患者が解析対象患者とされ、期間中に AMD 誘発性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症を発症した患者は、それぞれ 54 名 (14.3%) および 60 名 (15.9%) であった。甲状腺機能障害発症前の甲状腺中毒症群の平均 DEA/AMD 比 ( $0.86 \pm 0.24$ ) は、甲状腺機能低下症群 ( $0.68 \pm 0.27$ ) および甲状腺機能正常群 ( $0.78 \pm 0.30$ ) より有意に高かった。さらに、甲状腺機能障害発症後の甲状腺中毒症群の平均 DEA/AMD 比 ( $1.05 \pm 0.40$ ) もまた、甲状腺機能低下症群 ( $0.81 \pm 0.24$ ) および甲状腺機能正常群 ( $0.88 \pm 0.22$ ) より有意に高かった。研究期間中、甲状腺中毒症群では持続的に高い DEA/AMD 比が認められた。さらに、甲状腺中毒症群および甲状腺機能正常群において、DEA/AMD 比と FT4、FT3 および Log (TSH) に相関関係がみられた。また、AMD 誘発性甲状腺中毒症の患者は、甲状腺機能異常発症前に、高い DEA/AMD 比を示し、AMD 誘発性甲状腺機能低下症の患者では、低い DEA/AMD 比を示した。

本研究から、甲状腺中毒症群では甲状腺機能低下症群および甲状腺機能正常群と比較して DEA/AMD 比が上昇することが明らかとなった。その一方で、甲状腺機能低下症群では、甲状腺機能正常群に比べて DEA/AMD 比が低下していた。さらに、甲状腺関連ホルモン値は DEA/AMD 比に連動して変化し、AMD 療法中の DEA/AMD 比は甲状腺中毒症群と甲状腺機能正常群における甲状腺関連ホルモンと有意に相関していた。これらのことから、DEA/AMD 比が AMD 誘発性甲状腺機能異常の予測因子となる可能性を示唆された。

## 論文審査結果の要旨

本研究では、アミオダロン(AMD)血中濃度およびN-デスエチルアミオダロン(DEA)血中濃度と甲状腺機能異常との関連をデータマイニング手法で解析するとともに、後ろ向きコホート研究によって、AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常との関連について検討された。

第1章では、国立循環器病研究センター (NCVC) における病院情報システムから、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離チロキシン (FT4) および遊離トリヨードサイロニン (FT3) を含むデータセットを抽出し、これらの関連性についてデータマイニング手法を用い検討された。330 名の患者から得られた合計 1,831 件のデータセットが甲状腺機能の分類定義に基づいて、6 つの群 (甲状腺機能正常、甲状腺機能低下、潜在性甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、潜在性甲状腺機能亢進、その他) に分類され解析された。甲状腺機能亢進群の平均 DEA/AMD 比は甲状腺機能正常群より高く ( $0.95 \pm 0.42$  vs.  $0.87 \pm 0.28$ ,  $p=0.0209$ )、甲状腺機能低下群の平均 AMD/DEA 比は、甲状腺機能正常群よりも低かった ( $0.77 \pm 0.26$  vs.  $0.87 \pm 0.28$ ,  $p=0.0038$ )。また、TSH 低値群 ( $0.98 \pm 0.41$  vs.  $0.87 \pm 0.28$ ,  $p < 0.001$ ) および FT4 高値群 ( $0.90 \pm 0.33$  vs.  $0.84 \pm 0.27$ ,  $p=0.0037$ ) の DEA/AMD 比は、正常群と比較して有意に高かった。一方、TSH 高値群は、正常群よりも有意に低い DEA/AMD 比を示した ( $0.81 \pm 0.25$  vs.  $0.87 \pm 0.28$ ,  $p < 0.0001$ )。これらの結果から、DEA/AMD 比の上昇および低下が、AMD 誘発性甲状腺亢進および甲状腺機能低下にそれぞれ関連している可能性が示唆され、DEA/AMD 比が、AMD 誘発性甲状腺機能異常の予測因子である可能性が考えられた。しかし、本仮説を確認するために、良くデザインされた臨床試験による検証が必要であると考えられた。予測因子としての DEA/AMD 比の可能性を評価するために、AMD 誘発性甲状腺機能異常発症前後の AMD 血中濃度および DEA 血中濃度の変化が調査された。

第2章では、2012 年 1 月～2016 年 4 月の期間中に AMD で治療された患者を病院情報システムデータベースから抽出し、投与期間中に少なくとも 1 回以上 AMD 血中濃度および DEA 血中濃度が測定されている患者が研究対象とされた。合計 377 名の患者が解析対象患者とされ、期間中に AMD 誘発性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症を発症した患者は、それぞれ 54 名 (14.3%) および 60 名 (15.9%) であった。甲状腺機能障害発症前の甲状腺中毒症群の平均 DEA/AMD 比 ( $0.86 \pm 0.24$ ) は、甲状腺機能低下症群 ( $0.68 \pm 0.27$ ) および甲状腺機能正常群 ( $0.78 \pm 0.30$ ) より有意に高かった。さらに、甲状腺機能障害発症後の甲状腺中毒症群の平均 DEA/AMD 比 ( $1.05 \pm 0.40$ ) もまた、甲状腺機能低下症群 ( $0.81 \pm 0.24$ ) および甲状腺機能正常群 ( $0.88 \pm 0.22$ ) より有意に高かった。研究期間中、甲状腺中毒症群では持続的に高い DEA/AMD 比が認められた。さらに、甲状腺中毒症群および甲状腺機能正常群において、DEA/AMD 比と FT4、FT3 および Log (TSH) に相関関係がみられた。また、AMD 誘発性甲状腺中毒症の患者

は、甲状腺機能異常発症前に、高い DEA/AMD 比を示し、AMD 誘発性甲状腺機能低下症の患者では、低い DEA/AMD 比を示した。

今回の研究から、AMD 誘発性甲状腺中毒症患者では甲状腺機能低下症患者および甲状腺機能正常患者と比較して DEA/AMD 比が上昇することが明らかとなった。また、甲状腺機能低下症患者では、甲状腺機能正常群に比べて DEA/AMD 比が低下し、さらに、甲状腺関連ホルモン値は DEA/AMD 比に連動して変化し、AMD 療法中の DEA/AMD 比は甲状腺中毒症群と甲状腺機能正常群における甲状腺関連ホルモンと有意に関連していた。

以上、本研究は DEA/AMD 比が AMD 誘発性甲状腺機能異常の予測因子となる可能性を示唆した研究であり、博士論文として評価できる内容である。