

# 学位論文審査結果の報告書

氏 名 小竹康仁

---

生年月日 昭和 57 年 8月 1日

本籍(国籍) 日本

---

学位の種類 博 士 (医 学)

学位記番号 医 第 1165 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

---


Intravenous amiodarone homogeneously prolongs ventricular repolarization

---

in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmia

---

審 査 委 員

(主 査) 宮崎俊一 


---

(副主査) 中尾慎一 

---

(副主査) 高橋英夫 

---

(副 査) 

---

(副 査) 

---

# 論文内容の要旨

## 【目的】

Ⅲ群抗不整脈薬の最も有害な副作用は著明なQT延長と多形性心室頻拍 (torsade de pointes : TdP) の誘発である。一方、静注アミオダロンは最も広く使用されているⅢ群抗不整脈薬であるが、QT延長による催不整脈作用はまれであることが多くの臨床試験で確認されている。しかしながら、その電気生理学的理由についてはこれまで明確にされていない。そこで我々は静注アミオダロンが再分極時間を均一に延長させることで催不整脈作用を抑制しているという仮説を立て、体表面心電図での心室筋の再分極のばらつきに焦点を当て、その仮説を検証した。

## 【方法】

本研究において心室頻拍/心室細動 (VT/VF) の第一選択薬として静注アミオダロンを投与された連続27名の患者が登録された。アミオダロン加療前後の12誘導心電図を記録し、R-R間隔、QRS幅、QRSからT波peakまでの時間(QTp)、T波peakからT波endまでの時間(Tp-e:再分極のばらつきの指標)を計測した。再分極の指標はバゼットの公式にて心拍数補正がなされた(QTc、c-QTp、c-Tp-e)。

## 【結果】

アミオダロンによる催不整脈作用は認められず、27例中19名例(70%)のVT/VFを抑制した。QTc、c-QTp、R-R間隔はアミオダロン投与にて有意に延長した(476 ± 45ms vs 511 ± 45ms, p<0.05; 338 ± 40ms vs 364 ± 35ms, p<0.05; 762 ± 272ms vs 870 ± 189ms, p<0.05)。一方でcTp-e、QRS幅には有意な変化を認めなかった(139 ± 33ms vs 145 ± 41ms, p=0.25; 96 ± 20ms vs 97 ± 21ms, p=0.33)。

## 【考察】

体表面心電図で認められたTp-eの拡大を伴わないQT延長は、心室筋全体の活動電位が均一に延長していることを示す。これは静注アミオダロンの活動電位延長作用がもともと活動電位の短い心室筋に強く発現する(遅延整流カリウムチャンネルを遮断すること、または活動電位を延長させる複数のチャンネルや受容体を阻害する作用を有することに起因している可能性がある)。

## 【結論】

静注アミオダロンは均一な再分極時間の延長を招来し、TdPを誘発することなくVT/VFを適切に抑制する。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2015年 月 日 公表予定	出版物名 Journal of Cardiology doi : 10.1016/j.jjcc.2014.10.004
	公 表 内 容	
	全 文	2015年 月 日 発行予定





## 論文審査結果の要旨

【目的】Ⅲ群抗不整脈薬の最も有害な副作用は著明なQT延長と多形性心室頻拍 (torsade de pointes : TdP) の誘発である。一方、静注アミオダロンはもっとも広く使用されているⅢ群抗不整脈薬であるが、QT延長による催不整脈作用はまれであることが多くの臨床試験で確認されている。しかしながら、その電気生理学的理由についてはこれまで明確にされていない。そこで我々は静注アミオダロンが再分極時間を均一に延長させることで催不整脈作用を抑制しているという仮説を立て、体表面心電図での心室筋の再分極のばらつきに焦点を当て、その仮説を検証した。【方法】本研究において心室頻拍/心室細動 (VT/VF) の第一選択薬として静注アミオダロンを投与された連続27名の患者が登録された。アミオダロン加療前後の12誘導心電図を記録し、R-R間隔、QRS幅、QRSからT波peakまでの時間 (QTp)、T波peakからT波endまでの時間 (Tp-e : 再分極のばらつきの指標) を計測した。再分極の指標はバゼットの公式にて心拍数補正がなされた (QTc、c-QTp、c-Tp-e)。【結果】アミオダロンによる催不整脈作用は認められず、27例中19名例 (70%) のVT/VFを抑制した。QTc、c-QTp、R-R間隔はアミオダロン投与にて有意に延長した ( $476 \pm 45\text{ms}$  vs  $511 \pm 45\text{ms}$ ,  $p < 0.05$ ;  $338 \pm 40\text{ms}$  vs  $364 \pm 35\text{ms}$ ,  $p < 0.05$ ;  $762 \pm 272\text{ms}$  vs  $870 \pm 189\text{ms}$ ,  $p < 0.05$ )。一方でcTp-e、QRS幅には有意な変化を認めなかった ( $139 \pm 33\text{ms}$  vs  $145 \pm 41\text{ms}$ ,  $p = 0.25$ ;  $96 \pm 20\text{ms}$  vs  $97 \pm 21\text{ms}$ ,  $p = 0.33$ )。【考察】体表面心電図で認められたTp-eの拡大を伴わないQT延長は、心室筋全体の活動電位が均一に延長していることを示す。これは静注アミオダロンの活動電位延長作用がもともと活動電位の短い心室筋に強く発現する (遅延整流カリウムチャンネルを遮断すること、または活動電位を延長させる複数のチャンネルや受容体を阻害する作用を有することに起因している可能性がある)。【結論】静注アミオダロンは均一な再分極時間の延長を招来し、TdPを誘発することなくVT/VFを適切に抑制する。

CAST研究以後、致死的心室性不整脈に対する薬物治療はI群薬は無効であるばかりでなく死亡率を増加させることが判明し、有効な治療が見あたらない状況であった。しかしながらIII群薬であるアミオダロンは抗不整脈薬として初めて心室性不整脈に対する有用性が示された薬物であり、副作用に注意しつつ使用すれば生命予後の改善効果も期待できる薬物として重要視されている。ところが、その有用性を説明する細胞レベルでの機序については不明であった。本研究でアミオダロンが左室心筋全体の活動電位を均一に延長していることが判明したことで、催不整脈作用が少ないことが説明でき、従って臨床成績が良好となっている機序が判明した。これは単一心筋細胞を資料とした基礎的薬理学的研究では解明しがたいことでも、臨床的心電図解析と既知の基礎研究結果を組み合わせて解析する新たなエビデンスを得ることができる示されたことになる。このように本研究はアミオダロンの臨床的有用性を説明する機序を証明したものであり、学位論文に相当する研究であると判断される。

## 博士學位論文最終試験結果の報告書

平成 27 年 1 月 23 日

審査委員	主査	宮崎俊一 
	副主査	中尾 稔一 
	副主査	高橋 菜未 
	副査	
学位申請者氏名	小竹康仁	
論文題目	Intravenous amiodarone homogeneously prolongs ventricular repolarization in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmia	

## 要旨

【目的】Ⅲ群抗不整脈薬の最も有害な副作用は著明なQT延長と多形性心室頻拍 (torsade de pointes : TdP) の誘発である。一方、静注アミオダロンは広く使用されているⅢ群抗不整脈薬であるが、QT延長による催不整脈作用はまれであるが、その電気生理学的理由についてはこれまで明確にされていない。そこで我々は静注アミオダロンが再分極時間を均一に延長させることで催不整脈作用を抑制しているという仮説を立て、体表面心電図での心室筋の再分極のばらつきに焦点を当て、その機序を検証した。【方法】心室頻拍/心室細動 (VT/VF) の第一選択薬として静注アミオダロンを投与された連続27名の患者を検討した。アミオダロン加療前後の12誘導心電図を記録し、R-R間隔、QRS幅、QRSからT波peakまでの時間 (QTp)、T波peakからT波endまでの時間 (Tp-e : 再分極のばらつきの指標) を計測した。再分極の指標はバゼットの公式にて心拍数補正がなされた (QTc、c-QTp、c-Tp-e)。【結果】アミオダロンによる催不整脈作用は認められず、27例中19名例 (70%) のVT/VFを抑制した。QTc、c-QTp、R-R間隔はアミオダロン投与にて有意に延長しがcTp-e、QRS幅には有意な変化を認めなかった。【考察】Tp-eの拡大を伴わないQT延長は、心室筋全体の活動電位が均一に延長していることを示す。これは静注アミオダロンの活動電位延長作用がもともと活動電位の短い心室筋に強く発現する (遅延整流カリウムチャネルを遮断すること、または活動電位を延長させる複数のチャネルや受容体を阻害する作用を有することに起因している)。【結論】静注アミオダロンは均一な再分極時間の延長を招来し、TdPを誘発することなくVT/VFを適切に抑制する。この発表に対して①過去の研究でアミオダロンはiksを抑制するか? ②救急を含む臨床現場でアミオダロン適応はQTcではなくTpeで決定すべきか? ③アミオダロンはQTdispersionだけでなく triggered activityに関与していないか? などの質問が出された。これらの質問に対して小竹君は正しく回答し、学位授与に相当する学力を有すると判断されて最終試験に合格した。