

氏名・(本籍)	松田 雅純 (秋田)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第605号
学位授与の日付	平成30年9月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Analysis of computed tomography density of liver before and after amiodarone administration (アミオダロン投与前後における肝臓のCT値の変化についての検討)
論文審査委員	(主査) 教授 渡邊 博之 (副査) 教授 後藤 明輝 教授 飯島 克則

学位論文内容要旨

論文題目

Analysis of computed tomography density of liver
before and after amiodarone administration

(論文題目の和訳)

(アミオダロン投与前後における肝臓の CT 値の変化についての検討)

申請者氏名 松田雅純

研究目的

アミオダロンは半世紀にわたって使用されている抗不整脈薬である。その副作用として、肺線維症、甲状腺機能異常、肝機能障害などが知られている。これまでの報告では、長期間抗不整脈薬であるアミオダロンを使用した症例で肝臓の CT 値が上昇することが報告されている。肝臓の CT 値が上昇する要因には、鉄、金、Wilson 病、糖尿病などが知られているが、アミオダロンに関してはヨードが含まれており、それが肝臓に蓄積するためとされている。しかし、それらの報告例は、アミオダロン投与後 CT のみの検討であったため、アミオダロン投与前後における肝臓の CT 値の変化について比較し、投与後 CT において肝臓 CT 値の上昇が認められるかについて検討した。

研究方法

2004 年から 2016 年まで当院でアミオダロン投与前後に CT を施行した 25 例を選択し後方視的に検討した。

血液生化学検査では、aspartate transaminase(AST)、alanine transaminase(ALT)、 γ -glutamyltranspeptidase(γ -GTP)、total bilirubin、blood urea nitrogen(BUN)、creatinine、free triiodothyronine(FT3)、free thyroxine(FT4)、thyroid-stimulating hormone(TSH)、Krebs von den Lungen(KL)-6 について、対応のある t 検定またはウィルコクソンの符号順位検定を利用し、投与前後において変化がみられたかを統計学的に検討した。

投与前後の CT において、直径 10 mm の関心領域を肝臓 S8、脾臓、脊柱起立筋において、CT 値を算出した。アミオダロン投与前後で、肝臓の density が上昇しているかについて統計学的に検討した。また、肝臓と脾臓の density の比、および、肝臓と脊柱起立筋の density の比を算出し、上昇しているかを統計学的に検討した。

さらに、アミオダロンの累積投与量と肝臓 CT 値、density の変化、肝臓と脾臓の density

の比、肝臓と脊柱起立筋の density の比についてスピアマンの順位相関係数を用いて相関関係の有無を検討した。

研究成績

アミオダロンの平均累積投与量は 84294 mg、平均投与期間は 574 日であった。累積投与量の中央値は 52600 mg、投与期間の中央値は 342 日であった。creatinine(0.7 ± 2.62 vs. 1.06 ± 1.86 mg/dL、 $p = 0.013$)、FT3(2.6 ± 1.16 vs. 2.2 ± 0.66 pg/mL、 $p = 0.02$)、TSH(2.47 ± 2.42 vs. 4.75 ± 8.19 μ IU/mL、 $p = 0.004$)、KL-6(266 ± 157.4 vs. 301 ± 288 U/mL、 $p = < 0.001$)は投与前後で統計学的に有意差を認めた。

アミオダロン投与前後における肝臓の density の変化(63.16 ± 8.9 vs. 73.48 ± 17.3 、 $p = 0.008$)と肝臓と脾臓の density の比(1.32 ± 0.23 vs. 1.51 ± 0.43 、 $p = 0.039$)については、投与後 CT で上昇しており、統計学的に有意差を認めた。

アミオダロン投与前後における肝臓の体積は統計学的に有意差を認めなかった。アミオダロンの累積投与量と肝臓 CT 値、density の変化、肝臓と脾臓の density の比、肝臓と脊柱起立筋の density の比については、相関関係は認められなかった。

結論

本研究からは、アミオダロン投与前後の肝臓 CT 値の比較検討において、肝臓の density 上昇が明らかになった。アミオダロンの累積投与量と肝臓 CT 値は相関しなかった。CT を施行した際に肝臓の density 上昇が認められた場合はアミオダロンの内服歴について確認する必要がある。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主 査： 渡邊博之

申請者： 松田雅純

論文題名： 英文 Analysis of computed tomography density of liver before and after amiodarone administration.

(和訳) アミオダロン投与前後における肝臓の CT 値の変化についての検討

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、抗不整脈薬であるアミオダロン投与後の肝臓の CT 値上昇に着目し、アミオダロン投与前後で肝臓の CT 値を測定、さらにアミオダロン総投与量と投与後の肝臓の CT 値、投与前後の CT 値の変化、肝/脾比、肝/脊柱起立筋比を検討したものである。また、アミオダロン服用による肝臓の CT 値上昇のメカニズムや総投与量との関連を示した他のグループからの報告との相違についても検討した。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

これまでアミオダロン投与後の症例で肝臓の CT 値上昇が認められることが報告されていたが、いずれの報告も投与後の肝臓 CT 値のみを測定したものであり、投与前の CT 値と比較したものはない。本研究は、投与前の CT 値も検討に入れており、その点で斬新である。投与前の CT 値も検討に入れることの難しさは、この研究を遂行するのに約 13 年間分の患者データを集めることが必要だったことから推測される。さらに本研究の斬新性は、アミオダロン総投与量と CT 値の変化に相関関係はないという興味深い結果を初めて見出しことでもある。

2) 重要性

実臨床の場面において肝臓の CT 値が上昇している場合、ウィルソン病、ヘモクロマトーシス、糖尿病などを考えなくてはならない。今回、著者らによりアミオダロン投与前に比べ投与後で肝臓の CT 値が上昇する事象が示されたことは、今後の臨床の場面では先に挙げた鑑別に加え、アミオダロン服用の既往の可能性も考えなくてはならないことを示唆し、重要な点と考えられる。また重症例ではアミオダロン服用により肝硬変に陥ったケースも報告されており、重篤な肝障害を未然に防ぐそのスクリーニングの一つとして、肝臓の CT 値測定が有用であることを示した点も重要と考えられる。

3) 研究方法の正確性

CT 値の計測、肝体積の算出方法も確立した方法を用いており、問題はない。また、アミオダロン投与前後で肝臓の CT 値の変化、肝/脾比、肝/脊柱起立筋比の変化いずれも統計学的検討を加えており、客観的な評価法で、正確性があると考えられている。

4) 表現の明瞭さ

これまでの問題点の解決、すなわち投与前の CT 値も検討に入れたアミオダロン投与後の肝臓の CT 値上昇を明らかにするための研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考ええる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。