

# アミオダロン誘発性甲状腺機能低下症の リスクファクターについて

関本裕美<sup>†</sup> 小森勝也 嘉田晃子<sup>1)</sup> 宮本恵宏<sup>1)2)</sup> 鎌倉史郎<sup>3)</sup>

IRYO Vol. 65 No. 5 (258-264) 2011

## 要 約

難治性不整脈治療薬であるアミオダロン (amiodarone : AMD) は37%のヨードを含有するため、開発当初から甲状腺機能に様々な影響を与えることが予測されていた。中でもアミオダロン誘発性甲状腺機能低下症 (Risk Factor of Amiodarone-induced Hypothyroidism : AIH) は、橋本病などでおこりやすい。本研究は AMD 投与例における AIH 発症頻度を把握し、性別、年齢、血中濃度、甲状腺機能臨床検査値と AIH 発症の関係を明らかにすることである。また、AIH における levothyroxine sodium hydrate (LTN) の開始時期と投与量を探索することである。対象症例は372例で、そのうち94例に LTN 補充療法が実施されていた。AIH は、若年層の女性に多い傾向であった。また、血中濃度による AIH 発症への影響は認められなかった。AMD 投与開始前の甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone : TSH) 値が高いほど AIH が多い結果であった。AIH 発症の時期は AMD 投与12-36カ月の期間に最も多く、その際の LTN 補充量は25  $\mu$ g で開始されていた。しかし、TSH 値を基準値内にコントロールするためには50-100  $\mu$ g を必要とした。AMD 投与開始前 TSH 値が高い症例は、甲状腺機能を注意深く観察することが望ましいと考えられた。

キーワード アミオダロン, 甲状腺機能低下症, levothyroxine, 甲状腺刺激ホルモン

## 緒 言

難治性不整脈治療薬であるアミオダロン (amiodarone : AMD) は37%のヨードを含有するベンゾフラン誘導体であるため、甲状腺機能に様々な影響

を与えることが予測されていた。アミオダロン誘発性甲状腺機能低下症 (amiodarone-induced hypothyroidism : AIH) は、もともと甲状腺に橋本病などの病気が潜在していた症例でおこりやすいとされている<sup>1)</sup>。甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating

国立病院機構大阪医療センター 薬剤科 国立循環器病研究センター 1) 臨床研究部臨床研究開発室 2) 糖尿病・代謝内科 3) 心臓血管内科 †薬剤師

別刷請求先: 関本裕美 国立病院機構大阪医療センター薬剤科 〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂2-1-14 (平成22年12月15日受付, 平成23年2月4日受理)

Risk Factor of Amiodarone-induced Hypothyroidism

Hiroki Sekimoto, Katsuya Komori, Akiko Kada<sup>1)</sup>, Yoshihiro Miyamoto<sup>1)2)</sup>, Shiro Kamakura<sup>3)</sup>, NHO Osaka National Hospital, 1) National Cerebral and Cardiovascular Center, 2) Division of Endocrinology and Metabolism National Cerebral and Cardiovascular Center, 3) Division of Cardiology National Cerebral and Cardiovascular Center

Key Words: amiodarone, hypothyroidism, levothyroxine, thyroid stimulating hormone (TSH)

hormone : TSH) 値の上昇時期については, AMD 投与開始後1-3カ月, 6-12カ月, 12-36カ月との報告<sup>1)-4)</sup>があり, levothyroxine sodium hydrate (LTN) 補充療法が必要とされる. AIHは他の甲状腺機能低下症よりも補充必要量が多い傾向があるとも報告<sup>5)</sup>されている. また, 反対に, ヨード摂取量の少ないヨーロッパ諸国では, バセドウ病や中毒性腺腫様甲状腺腫患者がAMDを内服すると, 甲状腺機能亢進症として, アミオダロン誘発性甲状腺中毒症 (amiodarone-induced thyrotoxicosis : AIT) 1型が認められる. 日本でのAITは, 甲状腺濾胞が破壊されて, 無痛性甲状腺炎のような病態を呈する2型がほとんどである<sup>6)</sup>.

本研究は, AMDの甲状腺機能に対する影響の中でも, AMD投与例においてLTN補充療法が開始された場合をAIH発症と定義し, AIH発症の頻度と性別, 年齢, AMDおよび代謝物血中濃度, AMD開始前の甲状腺機能の関係を明らかにする. さらに, AIH発症例において発症時期とLTN補充必要量を探索することで, AMDの安全使用に貢献することを目的としている.

### 対象および方法

本研究は, 2008年4月-2009年3月に国立循環器病センターにおいてAMDの処方があった16歳以上の患者を対象とする後ろ向きコホート研究である. 対象者を処方オーダーリングシステムより抽出し, AMDの投与が開始された時期まで遡り, かつAMDの投与開始日が特定できる症例において, 観察期間が2年以上の症例を解析対象とした. AMD投与開始直前から2009年3月までの期間における情報(性別, 年齢, AMD投与状況, AMDおよび代謝物血中濃度, LTN投与状況, AMD投与開始前TSH値)を収集した. なおLTN併用例をAIH発症例と定義し, AMD投与開始前からの遊離型 $3, 5, 3'$  triiodothyronine (free $T_3$ ) 値, 遊離型 thyroxine (free $T_4$ ) 値, TSH値の情報も収集した.

解析方法は, 性別, 年齢, 甲状腺機能臨床検査値を要因としたAIH発症に対するリスク比(RR)と95%信頼区間(95%CI)を算出した. また, AMDおよび代謝物血中濃度については, 血中濃度が定常に達したと推定される3カ月以降の調査期間で測定された最終の値を用いて関連を図示し, Pearsonの相関係数を算出した. ただし, AIH発症例におい

ては, LTN併用開始直前の値までの最終の値を用いた.

なお, 本研究は疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改正)または臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)により, 国立循環器病センター高度先駆的医療・研究専門委員会および倫理委員会で研究計画書の内容および実施の適否等について, 科学的および倫理的な側面が審査され承認を得た研究である.

### 結 果

研究期間における対象患者は372例であり, そのうち94例にLTN補充療法が併用されていた. 年齢16歳未満の1例および, 観察期間2年未満の163例を解析対象から除外した. LTN補充療法が併用された63例には, AMD開始時に甲状腺機能低下が認められた症例が7例(AMD投与開始前からLTN補充療法がなされていた症例: 6例, AMD投与開始と同時にLTN補充療法が開始された症例: 1例)あり, これらも解析対象から除外した. 図1に解析対象集団のフローチャートを示す. AIH解析対象は201例(女性50例, 男性151例)で, 平均年齢 $62.9 \pm 14.1$ 歳(24.0-85.1), AIH発症割合は27.9%であった. 性別による発症割合は, 女性が32.0%, 男性が26.5%であった. また, 年齢(2009年3月31日時点の年齢とする)を65歳未満と65歳以上で分けた発症割合は, 65歳未満30.7%, 65歳以上25.7%であった. 次に性別, 年齢別の2要因でのAIH発症割合を図2に示す. 65歳未満の女性の発症割合は, 50.0%, 65歳以上の女性が23.5%であり, 65歳以上の女性に対して65歳未満の女性の発症リスク比は $RR = 2.125$  (95%CI = 0.975-4.632)であった. 65歳未満の男性は26.4%, 65歳以上の男性が26.6%であり, 65歳以上の男性に対して65歳未満の男性の発症リスク比は $RR = 0.993$  (95%CI = 0.583-1.690)であった.

AMDおよび代謝物血中濃度を測定した症例148例(非発症例124例, AIH発症例24例)で, 血中濃度が定常に達したと推定されるAMD開始後3カ月以降の調査期間で測定された最終値とAIHの関係について図3に示す. 非発症例, 発症例ともにAMD血中濃度と代謝物血中濃度は正の相関を示したが, 両者に差がないため, AIH発症とAMDおよびmonodesethylamidarone (DEA)血中濃度と

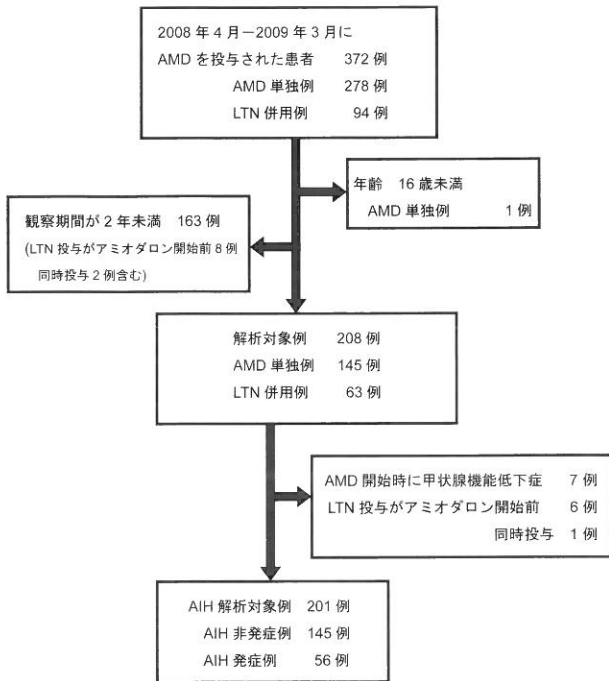


図1 解析対象集団

AMDを投与された患者のうちAIH解析対象のフローチャートを示した。

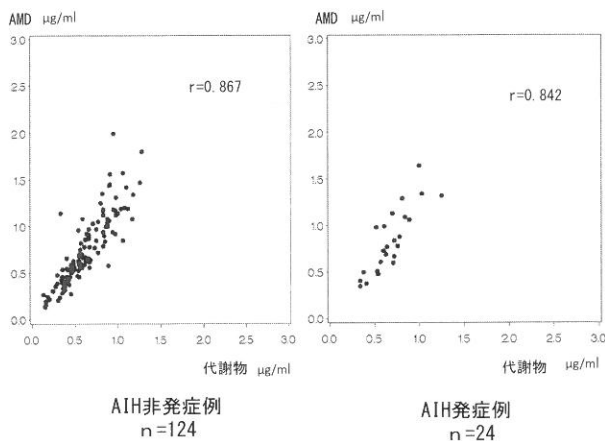


図3 AMDおよび代謝物血中濃度とAIH発症の関係  
AIH非発症例とAIH発症例別に、縦軸にAMD血中濃度、横軸に代謝物血中濃度をプロットしてAIH発症の要因を比較した。

の関係はないと判断した。

AIH発症例において、AMD投与開始後36カ月まで、AIH発症(LTN併用)前までの甲状腺機能臨床検査値の推移を図4に示す。freeT<sub>3</sub>値とfreeT<sub>4</sub>値はAMDの各投与期間でほとんど変化を認めなかったが、TSH値はAMD投与開始後3-6カ月の期間で、すでに平均値が20μU/mlを超えていた。また、AMD投与期間が8年までのTSH値だけの推

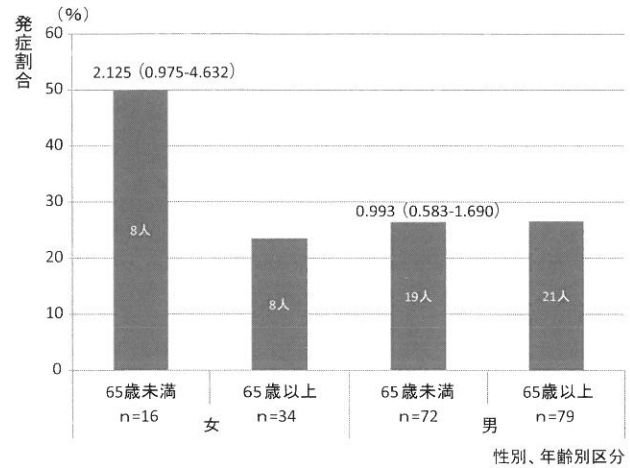


図2 性別、年齢別の2要因に対するAIH発症割合  
年齢65歳以上と未満および性別の2要因によるAIH発症割合(%)とリスク比と95%信頼区間を示した。

移を図5に示す(ただしAMD投与開始前14日からのTSHも含む)。3年(36カ月)を経過した後にTSH値の急上昇を認める症例もあった。AIH発症例では、AMD投与によるTSH値の変動がみられたため、AIH発症の要因として甲状腺機能臨床検査値の中でもTSHに焦点を絞り、AMD投与開始前TSH値とAIH発症割合の関係について図6に示した。AMD投与開始日が明確であり、AMD投与開始前にTSH値の測定がなされていた症例は、98例(非発症例68例、AIH発症例30例)であった。AMD投与開始前TSH値が基準値である0.5μU/ml以上-5.5μU/ml未満におけるAIH発症割合は29.3%であり、これに対し、0.5μU/ml未満では50.0%(RR=1.706(95%CI=0.403-7.217))、5.5μU/ml以上-10.0μU/ml未満では21.4%(RR=0.731(95%CI=0.324-1.650))、10.0μU/ml以上では60.0%(RR=2.047(95%CI=1.074-3.901))であり、基準値から逸脱した場合に発症割合の増加が認められた。

AIHを発症した56例を対象に、AMD投与開始からの期間で分類したLTN開始時期と投与量を表1に示した。AIH発症時期はAMD開始後12-36カ月の期間が最も多く、いずれの期間においても、LTN併用開始量は25μgが多かった。次にTSH値を20μU/ml未満にコントロールできたAIH発症例のLTN投与量の推移について(TSHが20μU/ml未満に低下していなかった症例については最終値のLTN投与量)、AIH発症後10年までの状況を図7

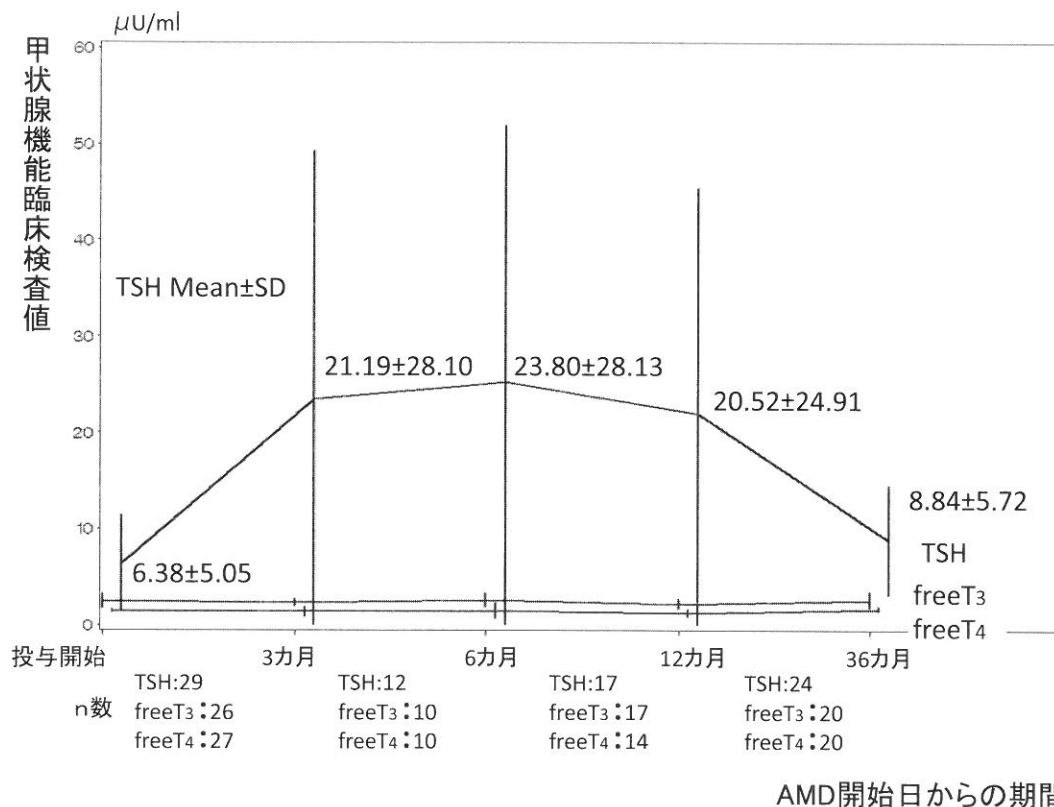


図4 AIH 発症例の甲状腺機能臨床検査値の推移

AMD 開始から36カ月まででLTN 開始前までの区間別の甲状腺機能臨床検査 (freeT<sub>3</sub>, freeT<sub>4</sub>, TSH) 値の区間で最初の値をプロットした。ただし、AIH 発症時 (LTN 併用時) までとした。

に示す。TSH 値を20 μU/ml 未満にコントロールするためのLTN 補充必要量は、50 μg 未満14例、50 μg 以上100 μg 以下39例、100 μg を超える症例3例であり、50-100 μg が最も多かった。

### 考 察

AMD は、1962年ベルギーで開発された37%のヨードを含有するベンゾフラン誘導体である。Vaughan Williams 分類のⅢ群に分類される活動電位持続時間の延長を介して不応期を延ばすことにより抗不整脈作用を示す薬剤であり、難治性不整脈に有効であるとされている。薬理作用は、K<sup>+</sup>チャネル遮断作用、Na<sup>+</sup>チャネル遮断作用 (fast kinetics)、Ca<sup>2+</sup>チャネル遮断作用、β遮断作用、甲状腺機能修飾作用がある。血漿消失半減期が19-53日と長く血中濃度は緩徐に定常状態に達するため、抗不整脈効果の安定に至るまでに2-4週を要する。CYP3A4 による肝代謝で生成する活性代謝物であるDEA もAMD とほぼ同等の薬理作用を有し、有効血中濃度は1-2.5 μg/ml で、長期経口投与を中止した場合

の抗不整脈効果の持続は数週から数カ月と報告されている<sup>7)</sup>。また、Singh によりAMD の抗不整脈作用の主体が甲状腺機能低下に基づくものとも報告されている<sup>8)</sup>。

AMD の甲状腺機能に及ぼす影響は、甲状腺機能亢進症 (0.6%)、甲状腺機能低下症 (7.1%)、甲状腺炎 (頻度不明)、甲状腺機能検査値異常 (10.5%) を含めると18.2%に達する<sup>7)</sup>。本研究では、解析対象例201例中、56例 (27.9%) にAIH が発症しており、アンカロン<sup>®</sup>インタビューフォーム<sup>7)</sup>の記載より高い発症率であった。これは、本研究がインタビューフォームに比べて長期投与された症例を検討しているためと考えられた。また、ヨードを多量に摂取する本邦では、海外報告よりAIH 発症のリスクが高いため、とくに甲状腺機能臨床検査値のモニタリングが必要であることの裏付けとなった。AMD の標準的投与量は1-2週間の導入期に400mg/day、維持期には200mg/day であるが、維持量でも75mg/day の有機ヨードを摂取することになり、これは、通常のヨード摂取量 (750-1,000 μg/day) の100倍近い量に相当する。AMD 自体による副作用 (甲状

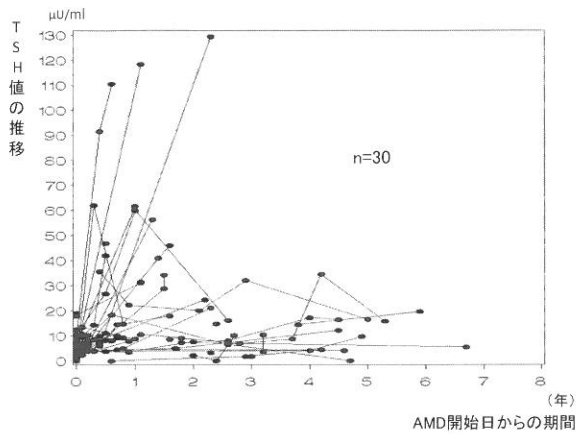


図5 AIH 発症例の TSH 値の推移

AMD 開始から 8 年における LTN 開始時 (AIH 発症時) までの TSH の値をプロットした。

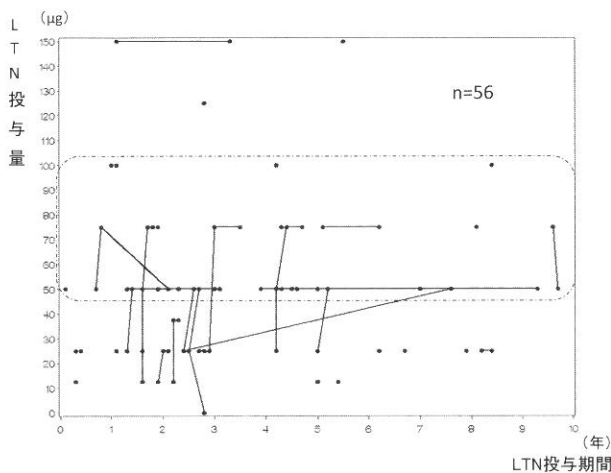


図7 AIH 発症例の LTN 投与量の推移

AIH 発症例において TSH を  $20 \mu\text{U}/\text{ml}$  未満にするために投与された LTN の投与量を 10 年までプロットした。

腺ホルモン細胞内取り込み抑制、 $T_3$ の受容体結合抑制、甲状腺細胞に対する毒性等)と多量のヨードを摂取したことによる薬理的作用(橋本病患者の Wolff-Chaikoff effect からのエスケープ障害、ヨウ素による甲状腺自己抗体の増強作用、バセドウ病の甲状腺ホルモン産生抑制のコントロール不良等)の両方があり、注意が必要とされている<sup>4)</sup>。Wolff-Chaikoff effect とは、何らかの原因で大量のヨードを摂取し続けると、甲状腺細胞内でヨードが有機化されて、それが甲状腺へのヨード取り込みを抑制する機序のことである。しかしそれは数週間で有機化に抑制がかかりエスケープ(ヨードの取り込みの抑制が解除される)ことが知られている。AIH 発症の機序についてはまだ不明であるが、このエスケ

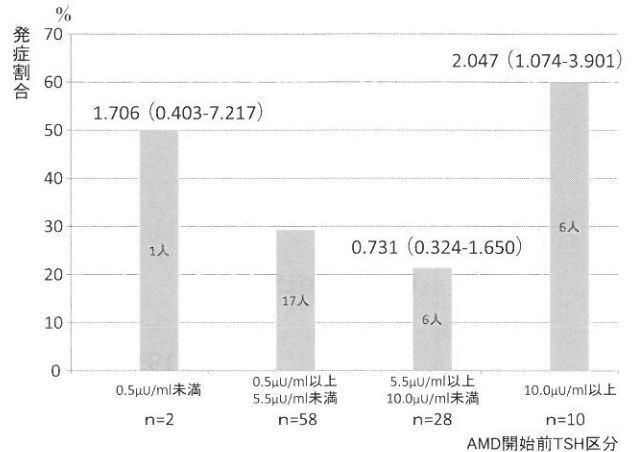


図6 AMD 開始前の TSH 値と AIH 発症率の関係

AMD 開始前 TSH を  $0.5 \mu\text{U}/\text{ml}$  未満,  $0.5 \mu\text{U}/\text{ml}$  以上  $5.5 \mu\text{U}/\text{ml}$  未満,  $5.5 \mu\text{U}/\text{ml}$  以上  $10.0 \mu\text{U}/\text{ml}$  未満,  $10.0 \mu\text{U}/\text{ml}$  以上の 4 区分で分けた場合の AIH 発症% と  $0.5 \mu\text{U}/\text{ml}$  以上  $5.5 \mu\text{U}/\text{ml}$  未満を基準とした時のリスク比と 95% 信頼区間を記載した。

表1 AIH 発症例の LTN 開始時期と投与量

LTN 開始時期を AMD 開始後の区間別に分類し、LTN 投与量別患者数と割合を表した。

LTN 開始時期	LTN 投与量														合計			
	6.25		125		25		50		75		100		150					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
AMD 開始時~	0	0.0	0	0.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.6
AMD 開始後 3 カ月以上~	0	0.0	1	33.3	2	66.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.4
AMD 開始後 6 カ月以上~	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.8
AMD 開始後 12 カ月以上~	0	0.0	2	6.5	16	51.6	7	22.6	2	6.5	3	9.7	1	3.2	31	55.4		
AMD 開始後 36 カ月以上~	1	5.3	3	15.8	9	47.4	5	26.3	1	5.3	0	0.0	0	0.0	19	33.9		
合計	1	1.8	6	10.7	29	51.8	13	23.2	3	5.4	3	5.4	1	1.8	56	100.0		

プ現象がおこらないのではないかとわれている。また、AMD 投与中止後もただちにその血中濃度は減少しないため、AIH 症例では甲状腺機能低下が持続する場合が多い。

一方、堀内ら<sup>4)</sup>は、橋本病のような自己免疫甲状腺機能低下者では AIH を惹起する可能性があり、とくに女性では引き起こしやすい<sup>9)</sup>と報告している。本研究でも 65 歳未満の女性に AIH 発症割合が高い傾向であり、AMD によらない甲状腺自己免疫疾患の性差にも類似していた。また、AIH 発症において血中濃度との関係は認めなかったが、AMD の血

中濃度は用量依存的ではないともいわれており、今後は累積投与量との関係を把握することが必要であると考えられた。次に、AMD投与開始前TSHが高値を認める症例においては、AIHが高頻度で発症していることが示された。AMD投与開始前TSHが高値である若年層の女性においてはとくに甲状腺機能の注意深い観察が必要であると考えられた。

AIH発症時期については、さまざまな報告が散見されることは前述したが、本研究ではAMD開始後12-36カ月の期間に、LTNが25 $\mu$ gで開始された症例が最も多かった。しかし、TSH値を20 $\mu$ U/ml未満にコントロールするためには、50-100 $\mu$ gの増量が必要となった。自然発生した甲状腺機能低下症ではTSH値を正常化させるためには136 $\mu$ g/dayのLTNが必要であったのに対し、AIHの場合には256 $\mu$ g/dayが必要であったとの報告<sup>4)</sup>もあるが、本研究のTSHを正常化させるための補充必要量は、自然発生した甲状腺機能低下症の投与量と同程度であり、必ずしも多い量ではなかった。また、心臓等の組織に対して甲状腺機能亢進症に陥らせる可能性も考慮する必要があるため、LTNは25 $\mu$ gの少量から開始されていた。しかしTSH値を完全に基準値域にするには、50-100 $\mu$ gの投与量が必要と考えられ、心機能への影響が問題にならなければ甲状腺機能の注意深い観察を行い、徐々に増量する必要があることが示された。

本研究の限界としては、AIHの発症時期をLTN補充療法が開始された時期としていること、後方視的調査を行ったコホート研究でありAIHの発症に関する検査がAMD投与群全例で定期的に行われていないことがあげられる。しかし、甲状腺に対するAMDの副作用が周知された循環器専門病院での調査であり、サブクリニカルなAIHや診療継続されなかった一部の症例を除き、ほぼすべての発症をとらえられていると考えられる。本研究では、ヨード摂取の多い本邦におけるAIH発症頻度が海外報告より多い可能性と、性別およびAMD投与開始前

TSH値がAIH発症に関係する可能性が示されたが、AMD血中濃度および代謝物血中濃度がAIHに及ぼす影響については明らかにならなかった。今後は、合併症や累積投与量を含めた他の要因についての研究を進めてAMDの安全使用に努めたいと考える。

---

#### [文献]

- 1) 佐藤幹二. アミオダロン誘発性甲状腺機能異常症の病態, 診断および治療法. Prog Med 2000; 20: 595-609.
- 2) 小澤安則. 甲状腺甲状腺機能低下症. ヨード誘発性甲状腺機能低下症 新領域別症候群シリーズ. 日臨 2003; 別冊内分泌症候群I: 379-82.
- 3) 廣井直樹, 最上小津江, 伊賀淳ほか. アミオダロン投与後早期から甲状腺機能低下症を認めた1例. 医と薬学 2004; 52: 859-62.
- 4) 堀内龍也, 山本康次郎. 甲状腺機能低下症 薬剤誘導性甲状腺機能低下症 新領域別症候群シリーズ. 日臨 2003; 別冊内分泌症候群I: 383-7.
- 5) 小澤安則. 薬剤性甲状腺機能異常. ホルモンと臨 2006; 54: 98-103.
- 6) 佐藤幹二. 病態と疾患からみた甲状腺ホルモン 薬剤(アミオダロン)誘発性甲状腺疾患. 日臨 2005; 63増10臨床分子内分泌学(3): 137-41.
- 7) アンカロン<sup>®</sup>インタビューフォーム, サノフィ・アベンティス株式会社; 2009年1月: 1-30.
- 8) Singh SN, Fletcher RD, Fisher RG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. N Engl J Med 1995; 333: 77-82.
- 9) Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodatone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. Am J Med 1991; 91: 507-11.

---

## Risk Factor of Amiodarone-induced Hypothyroidism

Hiromi Sekimoto, Katsuya Komori, Akiko Kada,  
Yoshihiro Miyamoto, Shiro Kamakura

**Abstract** Amiodarone (AMD), used to treat arrhythmia has an iodine content of 37%, therefore, it is believed that this drug may have adverse effects when administered in the early stages of thyroid gland development. Further, amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) is frequently caused by chronic thyroiditis. In this study, we sought to elucidate the frequency of AIH and clarify the relation among sex, the age, the blood levels of AMD, the results of thyroid function tests, and the onset of AIH. Further, we determined the time and dosage at which levothyroxine sodium hydrate (LTN) therapy was initiated in patients with AIH. We investigated 372 cases, and LTN therapy was administered concurrently with other agents in 94 cases. The results revealed that AIH occurred frequently in young women. The results also showed that the onset of AIH was not influenced by the blood levels of amiodarone. In a number of cases, AIH was seen in cases in which the thyroid stimulating hormone (TSH) levels were high before AMD was administered. In patients with AIH, LTN was administered at a mean dose of 25  $\mu$ g for an average of 12–36 months. However, LTN seemed to be effective in normalizing the levels of TSH when administered at a dose of 50–100  $\mu$ g. Therefore, it was thought that it was desirable to observe a thyroid gland function carefully in cases where the TSH level was high before the initiation of AMD therapy.