

京都大学	博士（ 医 学）	氏 名	裴 崇秀（武田 崇秀）
論文題目	Topical application of a novel biodegradable disc with amiodarone for atrial fibrillation (心房細動予防を目的とした新しい生体分解性アミオダロン disc の局所投与)		
(論文内容の要旨)			
【背景】 心房細動は心臓手術後の最も発生率の高い合併症の一つであり、入院中の脳血管障害の発生頻度の増加、血行動態の悪化、入院期間の延長、長期生存率の減少などの問題をもたらしている。アミオダロンは、心房細動に対する第一選択薬であるが、催不整脈作用や全身投与に伴う間質性肺炎、甲状腺機能低下などの副作用を指摘されている。 そこで、心室性不整脈や諸臓器の副作用を回避すべくアミオダロンの心房への局所徐放法を開発し、その有効性を検討した。 【対象と方法】 徐放担体として新しい医療用生体糊（デキストラン+ポリリジン）から生体分解性の disc (bio-disc)を作製した。日本白兔を全身麻酔下で胸骨正中切開にて開胸し、心臓を露出した。右心房上に、アミオダロン（30 mg）を含む bio-disc を固定し、（アミオダロン群）、アミオダロンを含まない同形の bio-disc と比較した（対象群）。移植3日後にアミオダロンとアミオダロンの代謝物質であるモノデスエチルアミオダロン（DEA）の組織濃度を測定、肺、肝臓、心房、心室、血液、甲状腺の各組織の組織濃度を比較した。（n = 5） また、同様に移植し3日後に心臓を摘出し、ランゲンドルフ装置にて atrial fibrillation threshold (AFT), atrial effective refractory period (ERP) 、心房細動誘発頻度を測定した。（n = 9） 【結果】 アミオダロンの右心房の組織濃度（$\mu\text{g/wg}$）は、肺や肝、心室、その他の臓器に比べ有意に高く、血中濃度は測定感度以下であった（$P < 0.01$）。 AFT はアミオダロン群とコントロール群でそれぞれ $6.9 \pm 4.6 \text{ mA}$, $0.5 \pm 0.6 \text{ mA}$ でアミオダロン群で有意に高かった（$P < 0.01$）。ERP はアミオダロン群とコントロール群でそれぞれ $53.9 \pm 8.9 \text{ ms}$, $43.9 \pm 9.5 \text{ ms}$ ($P = 0.035$) で、アミオダロン群で有意に高かった。心房細動の誘発頻度はアミオダロン群でコントロール群に比し有意に低かった（$P < 0.01$）。 アミオダロン群で AFT、ERP が延長し、心房細動の誘発頻度が抑制されており、アミオダロンが心房に徐放されたことによる心房細動抑制効果を示した。 【結語】 本研究では心房に投与したアミオダロンを含んだ新しい bio-disc が心房のアミオダロンの組織濃度を著明に高め、血中濃度を高めなかった。さらに心房のアミオダロンの組織濃度は他の臓器より有意に高く、さらに電気生理学的に有効であることを証明した。 新しい bio-disc の心房への局所投与はアミオダロンの心房の組織濃度を選択的に上昇させることにより、抗不整脈薬の従来の臨床での使用のいくつかの短所を回避できる可能性があり、術後心房細動の予防において、より副作用が少なく、効果的な方法であると考えられる。			

(論文審査の結果の要旨) 心房細動は心臓手術後の最も頻度の高い合併症の一つであり、血栓塞栓症、血行動態の悪化をもたらし、さらに長期生存率の低下の原因ともなる。アミオダロンは心房細動に対する第一選択薬であるが、全身投与に伴う重篤な副作用が指摘されている。本研究では、術後心房細動予防とアミオダロンの副作用を回避すべくアミオダロンの心房への局所徐放法を開発し、その有効性を検討した。 徐放担体として生体分解性の disc (bio-disc)を用い、日本白兔の右心房上に、アミオダロン（30 mg）を含む bio-disc（アミオダロン群）あるいはアミオダロンを含まない同形の bio-disc（対象群）を移植し、両群を比較、検討した。 本研究で得られた知見は 1) アミオダロンの右心房の組織濃度は、肺や肝、心室、その他の臓器に比べ有意に高く、血中濃度は測定感度以下であった、2) アミオダロン群で心房細動閾値が高値であり、有効不応期が延長し、心房細動の誘発頻度が抑制された、であり、心房に徐放されたアミオダロンによる心房細動抑制効果を明らかにした。 アミオダロンを含む bio-disc の心房への局所投与はアミオダロンの心房の組織濃度を選択的に上昇させることにより、術後心房細動の予防において、より効果的でかつ副作用が少ない方法になり得る。 以上の研究はアミオダロンの心臓局所徐放法の可能性を提示し、術後心房細動予防法の開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 1 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			