

氏 名	伊 藤 晴 康
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2533 号
学位授与の日付	平 成 14 年 11 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Amiodarone inhibits interleukin 6 production and attenuates myocardial injury induced by viral myocarditis in mice (アミオダロンはマウスにおけるウイルス性心筋炎によるインターロイキン 6 の産生を抑制し心筋障害を軽減する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 間 昭 典 教 授 米 田 正 始 教 授 北 徹

論 文 内 容 の 要 旨

近年の大規模臨床的研究において抗不整脈薬のアミオダロンは、うっ血性心不全患者における心突然死の発生率は低下させないが、左心機能を改善した非虚血性の心不全患者に対してはその生命予後を改善する傾向を示すことが報告されているが、その明確な機序に関しては知られていない。最近の臨床及び基礎研究により拡張型心筋症の原因疾患の一つとしてウイルス性心筋炎が重要であることが明らかにされてきたがその治療法は、いまだ確立されていない。ウイルス性心筋炎の病態形成においてウイルスによる心筋障害に加えて、宿主自身の免疫学的機序による障害が関与していると考えられており、免疫調節を介する治療の有効性が示唆されてきた。一方、アミオダロンは実験的にヒト末梢血単核球におけるインターロイキン 6 等の炎症性サイトカインの産生を抑制することが報告され、心不全患者の治療において血行動態の効果のみならず、免疫調節を介する作用をも有する可能性が示唆されている。今回、脳心筋炎ウイルス (encephalomyocarditis virus: EMCV) によるウイルス性心筋炎マウスモデルにおいてアミオダロンの治療効果を検討した。

方法と結果

4 週齢の雄 DBA/2 マウスを無作為にアミオダロン 10mg/kg/day, 30mg/kg/day, 及びコントロールとして賦形剤のみを毎日強制投与するグループに分け投与後 4 日目に EMCV を腹腔内接種した。7 日目における心臓の組織像では、コントロール群に比べアミオダロン 30mg/kg/day 投与群では細胞浸潤、心筋壊死面積ともに有意に軽減した(細胞浸潤: 1.7 ± 0.3 vs 0.9 ± 0.1 , $p < 0.05$, 心筋壊死面積: $28.7 \pm 3.3\%$ vs $44.4 \pm 5.3\%$, $p < 0.05$)。7 日目における心臓内のサイトカイン発現を ELISA 法で測定したところ、TNF- α はコントロールとアミオダロン投与群で差がなかったのに対し、IL-6 はコントロールに比べアミオダロン 30mg/kg/day 投与群で有意に抑制されていた (302 ± 35 pg/mg protein vs 190 ± 28 pg/mg protein, $p < 0.05$)。14 日目における生存率では、コントロール群で 35% であったのに対しアミオダロン投与群では、60% と有意な改善が認められた。また 14 日目における心体重比もコントロール群と比べアミオダロン投与群では有意に低下していた ($6.9 \pm 0.4 \times 10^{-3}$ vs $5.6 \pm 0.3 \times 10^{-3}$, $p < 0.05$)。

考察

本研究によりアミオダロンは、ウイルス性心筋炎マウスモデルにおいて治療効果があることが示された。近年インターロイキン 6 等のサイトカインが心疾患において重要な役割を果たすことが次第に明らかになっており、心筋炎、心筋症患者の末梢血中でも高値を示すことが報告されている。今回の研究においては、アミオダロンの投与により心臓内のインターロイキン 6 の産生が抑制され、心筋組織所見及び生存率の改善が認められた。アミオダロンのサイトカイン産生抑制機序についてはこれまでの知見からカリウムチャネルをブロックすることにより T リンパ球の活性を抑制することが示唆されるが、明確にはなっておらず今後の検討を要する。

論文審査の結果の要旨

近年の大規模臨床的研究において抗不整脈薬のアミオダロンは、うっ血性心不全患者における左心機能を改善した非虚血性の心不全患者に対してはその生命予後を改善する傾向を示すことが報告されているが、その明確な機序は知られていない。一方、アミオダロンは実験的にヒト末梢血単核球におけるインターロイキン6等の炎症性サイトカインの産生を抑制することが報告され、心不全治療において免疫調節を介した作用の有効性が示唆されている。申請者らは、本研究でウイルス性心筋炎マウスモデルにおいてアミオダロンの治療効を検討した。その結果、アミオダロンの投与によりウイルス接種後7日目の心臓内のインターロイキン6の産生が抑制され、心臓病理組織所見の改善、心筋壊死面積の縮小効果及びウイルス接種後14日目の生存率の改善が認められた。

以上の研究は、抗不整脈薬のアミオダロンがウイルス性心筋炎に対して治効果を示した報告であり、今後、臨床的にうっ血性心不全に対する免疫調節を介した新しい治療法として応用される可能性を示唆するものである。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年10月8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。