抗不整脈剤アミオダロン投与中に 化学的甲状腺機能亢進症をきたした不整脈の一例

金沢医科大学, 内分泌内科

宮内英二, 内田健三, 山本郁夫, 森本真平

循環器内科

前田俊彦, 宮本正哉, 竹越 襄, 村上 暎二

A Case of Chemical Hyperthyroidism Induced by Antiarrhythmic Agent Amiodarone

Eiji MIYAUCHI, Kenzo UCHIDA, Ikuo YAMAMOTO,
Shinpei MORIMOTO, Toshihiko MAEDA¹⁾, Masaya MIYAMOTO¹⁾,
Noboru TAKEKOSHI¹⁾ and Eiji MURAKAMI¹⁾

Division of Endocrinology and Cardiology¹⁾,

Department of Internal Medicine,

Kanazawa Medical University,

Uchinada, Ishikawa

Amiodarone, an antiarrhythmic agent, is known to occasionally induce alterations in thyroid function because of its iodine content and ability to inhibit T₄ 5'-monodeiodination. We herein describe the drug-induced chemical hyperthyroidism in a diabetic patient with ventricular premature beats.

A 46-year-old man with well controlled diabetes mellitus revealed neck swelling during a 4 months' treatment with amiodarone for his frequent occurrence of ventricular premature beats. Physical findings were unremarkable other than grade III diffuse struma. Routine laboratory studies were almost normal. The results of thyroid function studies showed hyperthyroidism, including increases in T₄ and free T₄, slight increases in T₃ and free T₃, a marked increase in reverse T₃ and a decrease in ¹²³I 24-h uptake. TSH was low and did not respond to TRH. Antithyroid antibodies and TSH receptor antibodies were negative. The findings of the thyroid biopsy were unremarkable except for a mild follicular hyperplasia. After cessation of the drug, T₃ and free T₃ were returned to normal within 2 weeks, T₄ and free T₄ within 2 months and reverse T₃ after 6 months.

These data suggest that the struma and chemical hyperthyroidism observed in our patient were induced by amiodarone treatment.

はじめに

アミオダロンは抗狭心薬として開発されたが、現在では主として抗不整脈剤として用いられている。抗不整脈剤としては Vaughan-Williams の分類による Class III に属し³²⁾、主として抗アドレナリン作用により抗不整脈効果を発揮し、難治性心室性不整脈にも有効であることが示されている¹⁴⁾²⁵⁾³⁰⁾。

本剤は、欧州では10数年の使用歴があるが、本邦ではまだ市販されておらず治験の段階にある。また、副作用の一つとして甲状腺機能異常を来すことが知られているが¹⁾⁸⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²²⁾²⁴⁾²⁶⁾、その機序は明らかではない。

今回、我々は、各種薬剤に抵抗性を示した難治性心室性期外収縮を有する患者に、治験薬として奏効したアミオダロンを長期投薬中に甲状腺機能亢進症を来し、投与中止後も甲状腺機能異常が長期間持続した症例を経験した。著者らは本症例を提示し、アミオダロンと甲状腺異常との関連性について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：46才，男性，会社役員

主訴：甲状腺腫

現病歴：昭和57年2月頃、検診にて尿糖を指摘され精査のため当科へ入院した。この時、糖尿病と診断されたが、甲状腺腫は触知されず、末梢甲状腺ホルモンも正常であった。以後外来通院にて血糖は食事療法のみにて良好にコントロールされていた。昭和59年3月頃より、心室性期外収縮が頻発するようになったため、循環器内科へ入院し精査を受けたが原因疾患は明らかではなかった。この時も甲状腺腫および甲状腺機能異常は認められなかった。引き続き外来にて、心室性期外収縮に対し disopyramide, Ca 拮抗剤など各種抗不整脈剤の投与を受けたが、無効のため昭和59年8月6日よりアミオダロン1日400mgの投与より開始し、著効を認めたため同年10月29日より1日200mgの維持量とし心室性期外収縮は消失していた。その後、外来にて経過観察中のところ、昭和60年10月頃より甲状腺腫が触知されるようになったため昭和61年1月、アミオダロンによる副作用が疑われ当科へ入院した。

この間、体重減少、発汗、手指振戦、眼球突出などはみとめていない。食物に特別の趣向はない。

既往歴：34才 虫垂切除術

家族歴：甲状腺疾患など特記すべきことなし。

入院時現症：身長160cm，体重66kg，栄養良好，脈拍1分間60，整，血圧140/90mmHg。

眼では、眼球突出はなく、瞼結膜に貧血はなく、球結膜に黄疸はなかった。眼底の糖尿病性変化は Scott 0 であった。頸部では、Grade III (七条分類) のやや硬く、表面やや不整のびまん性甲状腺腫を触知したが、リンパ節は触知されなかった。

胸部では、心音、呼吸音とも清であった。腹部は、平坦、軟で肝、脾、腎は触知されなかった。また、四肢に浮腫はみとめず、神経学的異常もみとめなかった。

一般検査成績 (表1)

検尿で蛋白および糖は陰性で、血沈、末梢血、肝機能、蛋白分画、電解質に異常は認められなかったが、血清総コレステロール値はやや低下傾向を示した。また、血清学および免疫学的検査にも異常は認められなかった。

甲状腺機能検査 (表2)

Table 1. Laboratory data.

1) Urinalysis:		6) Blood Chemistry	
Protein(-), Glucose(-),		Na	145 mEq/L
Sediment: n.p.		K	3.7 mEq/L
		Cl	106 mEq/L
2) Stool:		Ca	9.2 mg/dl
Occult blood (-)		P	3.3 mg/dl
		Mg	2.3 mg/dl
3) ESR : 3 mm/1hr, 8 mm/2hrs		Fe	124 mcg/dl
4) Blood analysis		Uric acid	3.1 mg/dl
RBC 473 x 10 ⁴ , Hb 15.4 g/dl,		BUN	15 mg/dl
HT 46.1 %		Creatinine	1.2 mg/dl
WBC 6680 (Neut 58.8%, Lymph 32.9%,		T-Chol	125 mg/dl
Mono 4.0%, Eos 2.9%,		TG	112 mg/dl
Baso 0.7%)		HDL-C	41 mg/dl
		LDL-C	339 mg/dl
		VLDL-C	199 mg/dl
5) Liver function		7) Serological test	
T Bil	0.5 mg/dl	CRP(-), RA(-),	
GOT	22 U/L	ASLO 123 Todd	
GPT	45 U/L	Complement C ₃	
γ-GTP	27 U/L	C ₄	
LDH	187 U/L	IgG	
Al-P	62 U/L	IgA	
ZTT	2.7 U	IgM	
TTT	5.0 U	Wa-R	
Ch-E	0.99ΔpH	HBsAg	
LAP	23 mU/ml		
CPK	119 U/L		
HPT	100 %		
TSP	6.8 g/dl		
Alb	4.65 g/dl		
α ₁	0.15 g/dl		
α ₂	0.42 g/dl		
β	0.67 g/dl		
γ	1.07 g/dl		

入院時にアミオダロンは中止したが、甲状腺機能では T₄16.1μg/dl, 遊離 T₄4.80ng/dl, T₃U は 41.5%と高値, rT₃は246ng/dl と異常高値を示したが, T₃は2.02ng/ml, 遊離 T₃は6.0pg/mlとやや高値であり, TBG は正常範囲内にあった。抗甲状腺抗体 (TGHA, MCHA) および TSH 受容体抗体 (TBII: TSH binding inhibitory immunoglobulin および TSAb: TSH stimulating antibody) はいずれも陰性であった。

また, ¹²³I 摂取率 (24h) は4.2%と低値を示し, パークロレイトに対し¹²³I 摂取率 2.4%とパークロレイトテスト陽性と判定した。基礎代謝率 (BMR) は+10%であり, TRH に対する TSH は無反応を示した。¹²³I スキャン, TCO₄スキャン, Tal-スキャンおよび CT スキャンなどの形態学的検査では甲状腺腫瘍を疑わす所見は認められなかった。

Open biopsy による組織学検査では、甲状腺濾胞の大きさは比較的均一で間質の線維化、炎症性変化は殆どみられず濾胞上皮の乳頭状の増生が軽度に見られた。リンパ濾胞形成はなく、濾胞はやや増大しているが病的ではなかった。

以上の成績より本症例はアミオダロン投与による甲状腺機能亢進症が最も考えられた。

なお、各種ホルモン測定には、TSH は TSH キット第一, T₃はダイナボット T₃RI ビース, T₄はトラベノール γ コート T₄RIA, 遊離 T₃はアマシャム社フリー T₃キット, 遊離 T₄はアマレックスフリー T₄キットの RIA キットをそれぞれ用いた。

Table 2. Thyroid function on admission.

	Patient	Normal range
T ₃ (ng/ml)	2.02	0.8 - 1.8
free T ₃ (pg/ml)	6.0	3.0 - 5.8
rT ₃ (ng/dl)	246	13 - 43
T ₄ (μg/dl)	16.1	5.0 - 11.0
free T ₄ (ng/dl)	4.80	0.85 - 2.15
TBG (μg/ml)	23	11 - 27
T ₃ U (%)	41.5	23 - 32
TGHA	(-)	(-)
MCHA	(-)	(-)
TBII (%)	2.4	< 15
TSab (%)	90	< 200
¹³¹ I-Uptake (24hr, %)	4.2	10 - 35
BMR (%)	+10%	-10 - +10%
Thyroglobulin (ng/ml)	510	< 40
Clcitonin (pg/ml)	46	< 165
TRH test (500 μg iv)		
	TSH (μU/ml)	
0 min	0.7	
30	0.7	
60	0.5	
90	0.5	
120	0.5	

その他の内分泌学的検査 (表 3)

下垂体および副腎系に異常はなかった。

75gOGTT は糖尿病型を示し、IRI は遅延反応を示した。HbA_{1c}は5.6%とやや高値であった。

アミオダロン投与前、投与中および投与中止後の甲状腺機能の推移 (図 1)

アミオダロン投与前、T₃は0.95-1.02ng/dl、T₄は6.2-8.2μg/dl、TSHは1.6-2.4μ U/mlと正常範囲内にあった。昭和59年8月よりアミオダロン1日400mgより開始し200mgの維持療法を行っていたが、投与1年2カ月後に甲状腺腫が気付かれ昭和61年1月アミオダロン中止直後に入院精査した際、T₄、遊離T₄高値、rT₃は異常高値でT₃、遊離T₄もやや高値であり、TRHに対しTSHは無反応を示した。

アミオダロン中止後T₃、遊離T₃は2週間以内に正常化し、T₄、遊離T₄は2カ月以内に正常化した。一方、rT₃は他の甲状腺ホルモンとは異なり緩やかに下降し約6カ月後正常範囲内となった。TSHは正常範囲内の変動にとどまった。

抗不整脈剤アミオダロン投与中に
化学的甲状腺機能亢進症をきたした不整脈の一例（宮内，他7名）

Table 3. Endocrinological studies.

1) Adrenal and pituitary function

Plasma renin activity	0.6 ng/ml/h
Plasma aldosterone	6.2 ng/dl
Plasma cortisol	12.4 µg/dl
Urinary 17-OHCS	5.7 mg/day
Urinary 17-KS	6.5 mg/day

Rapid ACTH test (α^{1-24} ACTH, im)

	plasma cortisol(µg/dl)	Plasma aldosterone(ng/dl)
0 min	20.8	8.9
30 min	31.9	22.4
60 min	37.3	20.8

Insulin infusion test(0.1U/kg, iv)

	Plasma glucose (mg/dl)	cortisol (µg/dl)	ACTH (pg/ml)	Growth Hormone (ng/ml)
0 min	104	12.8	34	0.8
15 min	69	14.9	37	0.5
45	49	14.6	38	0.7
60	59	21.6	118	15.4
90	80	27.6	110	29.8
120	80	28.6	50	19.5
180	97	21.2	40	10.2

TRH test (500 µg iv)

	PRL(ng/ml)
0 min	7.4
30	37
60	21
90	11
120	9.1

2) 75g OGTT

	Plasma glucose(mg/dl)	IRI(µU/ml)
0 min	162	13.7
30	211	15.8
60	286	21.7
90	281	37.3
120	242	44.5
180	191	34.6

Insulinogenic Index : 0.04

HBA_{1c} 5.6 %

考 案

アミオダロンは、難治性不整脈に対し著効する反面、副作用も多く約1年間の投与により約50%になんらかの副作用が認められるとする報告もある²⁴⁾。主な副作用としては、角膜異常沈着、皮膚色素沈着、視力障害、肺浸潤、Ataxiaのほか²⁴⁾、甲状腺異常¹⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹⁹⁾²³⁾²⁶⁾³¹⁾を来することが知られている。本例は、アミオダロン投与前の2年間に糖尿病および不整脈の精査のため2回入院しており、この際に甲状腺腫および甲状腺機能異常の無いことが確認されている。

その後、アミオダロン投与1年2カ月後に甲状腺腫、引き続き甲状腺機能異常が発現しているのでこれらはアミオダロンの副作用によると考えられた。

Fig. 1. Thyroid function before, during and after amiodarone therapy.

本例では、 T_4 、遊離 T_4 、 T_3 摂取率は高値で、 T_3 は異常高値にもかかわらず T_3 、遊離 T_3 はやや高値にとどまっていた。しかし、TSH は TRH に対し無反応を示したので、原発性甲状腺機能亢進症と診断されるが、 ^{123}I 摂取率は低いなどの特徴を有していた。また、バセドウ病に特有な眼球突出など古典的な臨床症状も有さず、TSH 受容体抗体は陰性で、 ^{123}I 摂取率も低下していたことよりバセドウ病は否定される。また、抗甲状腺抗体が陰性であることや、組織学的所見から慢性甲状腺炎は否定的であり、各種スキャンおよび CT スキャンの所見から腫瘍による甲状腺機能亢進症も否定される。

アミオダロン投与により甲状腺機能異常を来す機序としては、2つの主要因が挙げられる。その1つの要因は本剤には分子量の約37%という大量のヨードが含まれており²⁰⁾、アミオダロンを200mg 服用すれば79.46mg のヨードを摂取することになり、これは欧米では通常一日の食事から摂取するヨードの数百倍に達することになる¹¹⁾。このヨードの過剰摂取が甲状腺異常の要因となり²⁾³⁾⁸⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁷⁾²⁹⁾³¹⁾、アミオダロンによるヨード過剰による甲状腺内ヨードの蓄積はX線Fluorescence¹⁵⁾¹⁶⁾やパークロレイトテスト陽性所見⁸⁾¹⁸⁾より証明されている。もう一つの要因としては、本剤は、甲状腺ホルモンの代謝過程における outer-ring の 5'-monodeiodinase を直接阻害する作用を有し⁹⁾²⁰⁾²¹⁾、末梢における T_4 から T_3 への転換を阻害し、 T_4 の MCR の低下¹³⁾、全身的 T_3 産生率の低下⁵⁾、総 T_3 プールの減少⁵⁾が惹起される結果、末梢血では、 T_4 は増加し T_3 が低下する一方で、 rT_3 は増加する²⁾⁷⁾¹²⁾¹⁷⁾²⁰⁾²⁶⁾²⁸⁾。その他の要因として、アミオダロンは下垂体サイトロフに直接影響を与えることにより甲状腺異常に一部関与しているとの報告もある⁷⁾。しかし、 T_4 と結合蛋白の分離作用のないことや培養甲状腺細胞に対し直接作用しないことも示唆されている¹¹⁾。したがって、アミオダロンを投与された患者ではヨード過剰摂取と生体内における T_4 から T_3 への転換障害という二重の負荷が与えられる結果、甲状腺機能異常が惹起されると考えられている。

アミオダロン投与により甲状腺機能正常で T_4 高値を示すものは75-100%にみられるとされ¹⁰⁾²⁰⁾，治療が必要となる甲状腺機能亢進症あるいは低下症についての発症頻度は1-22%と一定せず¹⁾¹⁰⁾²⁴⁾²⁶⁾，それは診断基準の相違によると考えられる。最近，Borowski ら¹⁾は45人の甲状腺機能正常の不整脈患者にアミオダロンを投与し，12-27カ月観察した結果，明らかな臨床症状を有する甲状腺機能亢進症は1人もなく，臨床症状は示さないが T_3 および T_4 は高値で TRH にたいする TSH は無反応を示した化学的甲状腺機能亢進症は2人と少数しかみられなかった。一方， T_4 は高値で， T_3 が低値あるいは正常値を示す正常甲状腺機能高 T_4 血症は約75%にみられたと報告している。また，臨床症状を呈する甲状腺機能低下症は約9%に， T_3 および T_4 が低下し TSH が増加し臨床症状を呈さない化学的甲状腺機能低下症は約15%に認められたという。

本例では，臨床症状はなく Borowski ら¹⁾のいう化学的甲状腺機能亢進症に属する比較的稀な症例と考えられるが，甲状腺機能亢進症により活性型ホルモンの増加が起っているにもかかわらず臨床症状を示さない理由としては， T_3 および遊離 T_3 の増加が軽度であった他，アミオダロンの有する抗 α および抗 β アドレナリン作用¹⁴⁾により症状が隠蔽されたことによると考えられる。

ヨード過剰摂取による甲状腺異常の発現機序は明らかではないが，ヨード摂取不足のところへヨード過剰摂取が行われると甲状腺機能亢進症が発症することはよく知られており，ヨード摂取の少ない地域でのアミオダロン投与治験で甲状腺機能亢進症の発現頻度が高かったとの報告もある¹⁷⁾。本例ではアミオダロン投与前，日常のヨード摂取が不足していたことは証明できなかったが，¹²³I 摂取率の低下，パークロレイトテスト陽性など，ヨード過剰による甲状腺機能亢進症に矛盾しない。

しかし， T_4 高値で， rT_3 も著増しているにもかかわらず T_3 ，遊離 T_3 はやや増加するにとどまった点は，アミオダロンによる T_4 かや T_3 への変換障害が加味されている可能性が考えられる。

本例はアミオダロン中止後すべての甲状腺機能が正常化するのに長期間を要し，アミオダロン中止後1-9カ月で甲状腺機能は回復するとの報告⁶⁾⁸⁾²⁴⁾に一致するものであった。これはアミオダロンが筋肉，脂肪組織に蓄積し25-55日の半減期をもってゆるやかに血中に放出され¹¹⁾，アミオダロンが消失するまでヨード供給と T_4 から T_3 への転換障害を続けることによると考えられる。事実，本例では T_3 ，遊離 T_3 ，引き続いて T_4 ，遊離 T_4 は正常化した³⁾が， rT_3 は6カ月後に遅れて正常化した。したがって， rT_3 の測定は薬剤の蓄積を判定する指標となり得よう²⁸⁾。

アミオダロン投与による甲状腺異常をみた場合，本剤を中止することは難治性不整脈の再発により致命的となることもある。甲状腺異常を合併した死亡例も報告されている⁵⁾のでアミオダロン投与中にみられる甲状腺異常の過小あるいは過大評価が問題になる。臨床症状を有する甲状腺機能亢進症あるいは低下症はときに治療を必要とするが，甲状腺機能正常高 T_4 血症は放置してよい。ただ，アミオダロンを長期に投与すると甲状腺異常の発現頻度が増加するので²⁶⁾，薬剤の長期投与に際しては，経過中甲状腺異常の臨床症状の発現に十分注意を払う必要がある。

結 語

難治性心室性不整脈患者にアミオダロンを投与1年2カ月後に，臨床症状を示さない化学的甲状腺機能亢進症をきたしアミオダロン中止後も甲状腺異常が6カ月の長期にわたって持続した1例を報告し，アミオダロンと甲状腺機能異常との関連について文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Borowski, G.D., Garofano, C.D., Rose, L.I., Spielman, S.R., Rotmensch, H.R., Greenspan, A.M. and Horowitz, L.N.: Effect of long-term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *Am. J. Med.*, 78: 443-450, 1985.
- 2) Burger, A., Dinichert, D., Nicod, P., Jenny, M., Lemarchand-Beraud, and Vallotton, M.B.: Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J. Clin. Invest.*, 58: 255-259, 1976.
- 3) Braverman, L.E., Ingbar, S.H., Vagenakis, A.G., Adams, L. and Maloof, F.: Enhanced susceptibility to myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J. Clin. Endocr.*, 32: 515-521, 1971.
- 4) Charlier, R.: Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation which does not produce competitive blockade of adreno-receptors. *Brit. J. Pharmacol.*, 39: 668-670, 1970.
- 5) Donaghue, K.M., Clarke, P. and Hooper, M.J.: The dilemma of hyperthyroxinaemia and the treatment of thyrotoxicosis. *Med. J. Australia*, 142: 594-596, 1985.
- 6) Fradkin, J.E. and Wolff, J.: Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine*, 62: 1-20, 1983.
- 7) Franklin, J., Davis, J.R., Gammage, M.D., Littler, W.A., Ramsden, D.B. and Sheppard, M.C.: Amiodarone and thyroid hormone reaction. *Clin. Endocrinol.*, 22: 257-264, 1985.
- 8) Hawthorne, G.C., Campbell, N.P., Geddes, J.C., Ferguson, W.R., Postlethwaite, W., Sheridan, B. and Atkinson, B.: Amiodarone-induced hypothyroidism. *Arch. Intern. Med.*, 145: 1016-1019, 1985.
- 9) Hershman, J.M., Nademanee, K., Sugawara, M., Pekary, A.E., Ross, R., Singh, B.N. and DiStefano III, J.J.: Thyroxine and triiodothyronine kinetics in cardiac patients taking amiodarone. *Acta Endocrinol.*, 111: 193-199, 1986.
- 10) Jaggaro, N.S.V., Sheldon, J., Grundy, E.N. and Vincent, O.A.: The effects of amiodarone on thyroid function. *Postgrad. Med. J.*, 58: 693-696, 1982.
- 11) Jonckheer, M.H.: Amiodarone and the thyroid gland. A review. *Acta Cardiologica*, 36: 199-205, 1981.
- 12) Jonckheer, M.H., Blockx, P., Broeckert, I., Cornette, C. and Beckers, C.: 'Low T₃ syndrome' in patients chronically treated with an iodine-containing drug, Amiodarone. *Clin. Endocrinol.*, 9: 27-35, 1978.
- 13) Lambert, M.J., Burger, A.G., Galeazzi, R.L. and Engler, D.: Are selective increases in serum thyroxine (T₄) due to iodinated inhibitors of T₄ monodeiodination indicative of hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55: 1058-1065, 1982.
- 14) Leak, D. and Eydt, J.N.: Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. *Arch. Intern. Med.*, 139: 425-428, 1979.
- 15) Leger, A.F., Fragu, P., Rougie, P., Laurent, M.F., Tubiana, M. and Savoie, J.C.: Thyroid iodine content measured by X-ray fluorescence in amiodarone-induced thyrotoxicosis; concise communication. *J. Nucl. Med.*, 24: 582-585, 1983.
- 16) Leger, A.F., Massin, J.P., Laurent, M.F., Vincens, M., Auriol, M., Helal, O.B., Chomette, G. and Savoie, J.: Iodine-induced thyrotoxicosis; analysis of eighty-five consecutive cases. *Europ. J. Clin. Invest.*, 14: 449-455, 1984.
- 17) Martino, E., Safran, M., Aghini-Lombardi, F., Rajatanavin, R., Lenziardi, M., Fay, M., Pacchiarotti, A., Aronin, N., Macchia, E., Haffajee, C., Odoguardi, L., Love, J., Bigalli, A., Baschieri, L., Pinchera, A. and

- Braverman, L.: Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann. Intern. Med.*, 101: 28-34, 1984.
- 18) Martino, E., Mariotti, S., Aghini-Lombardi, Lenziadri, M., Morabio, S., Baschieri, L., Pinchera, A., Braverman, L. and Safran, M.: Short term administration on potassium perchlorate restores euthyroidism in amiodarone-induced hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63: 1233-1236, 1986.
- 19) Mazonson, P.D., Williams, M.L., Cantley, L.K., Dalldorf, F.G., Utiger, R.D. and Foster, J.R.: Myxedema coma during long-term amiodarone therapy. *Am. J. Med.*, 77: 751-754, 1984.
- 20) Melmed, S., Nademanee, K., Reed, A.W., Hendrickson, J.A., Singh, B.N. and Hershman, J.M.: Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 997-1001, 1981.
- 21) Pekary, A.E., Hershman, J.M., Reed, A.W., Kannon, R. and Wang, Y.S.: Amiodarone inhibits T_4 to T_3 conversion and α -glycerophosphate dehydrogenase and malic enzyme in rat liver. *Horm. Metab. Res.*, 18: 114-118, 1986.
- 22) Posner, J., Sobel, R.J. and Glick, S.: Effect of amiodarone on thyroid hormone economy. *Israel J. Med. Sci.*, 20: 113-117, 1984.
- 23) Prichard, D.A., Singh, B.N. and Hurley, P.J.: Effect of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. *Brit. Heart J.*, 37: 856-860, 1975.
- 24) Raeder, E.A., Podrid, P.J. and Lown, B.: Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am. Heart J.*, 109: 975-983, 1985.
- 25) Rakita, L. and Sobol, S.M.: Amiodarone in the treatment of refractory ventricular arrhythmias. Importance and safety of initial high-dose therapy. *J.A.M.A.*, 250: 1293-1295, 1984.
- 26) Sanmarti, A., Permanyer-Miralda, G., Castellanos, J.M., Fos-Sala, M., Galard, R.M. and Soler-Soler: Chronic administration of amiodarone and thyroid function: A follow-up study. *Am. Heart J.*, 108: 1262-1268, 1984.
- 27) Savoie, J.C., Massin, J.P., Thomopoulos, P. and Leger, F.: Iodine-induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 685-691, 1975.
- 28) Singh, B.N., Phil, D. and Nademance, K.: Amiodarone and thyroid function: Clinical implications during antiarrhythmic therapy. *Am. Heart J.*, 4: 857-869, 1983.
- 29) Staubli, M., Bischof, P., Wimpfheimer, C. and Studer, H.: Amiodarone (Cordarone) und Schilddrüse. *Schweiz med. Wschr.*, 43: 1590-1596, 1981.
- 30) Vasteager, M., Gillot, P. and Rasson, G.: Etude clinique d'une nouvelle medication anti-angoreuse. *Acta Cardiol.*, 22: 487-500, 1967.
- 31) Vagenakis, A.G. and Braverman, L.E.: Adverse effects of iodides on thyroid function. *Medical Clin. North America*, 59: 1075-1088, 1975.
- 32) Williams, E. M. V. (提 健 訳): 抗不整脈薬10年間の進歩. 第17回河口湖心臓討論会. 心臓, 16: 538-558, 1984.
- (受付日: '87. 4. 8)