●症　例

片側優位な異常陰影を呈した器質化肺炎型アミオダロン肺障害の1例

宮木　順也　　相馬　慎也　　成宮　賢行　　千葉　成宏

要旨：症例は78歳男性．10年前より糖尿病，甲状腺機能亢進症，うっ血性心不全で治療を受けていた．約2年前より非持続性心室性頻拍に対してアミオダロンが処方されていた．2008年3月に感冒症状を契機として右肺野に広範囲の浸潤影を発症し入院した．抗菌薬治療に反応なく気管支肺胞洗浄，気管支鏡下肺生検を施行し器質化肺炎の所見を得た．ステロイドパルス療法などに反応し胸部レントゲン所見の改善を見たが経時的に両側肺に線維化所見が広がった．ステロイド治療開始と時期を一致して一過性洞静止によるショックを発症し人工呼吸器管理，一時ペーシング，大動脈バルーンパンピング等を要したが，約2日の経過で自然に洞調律へ復帰し集中治療から離脱した．心臓カテーテル検査では洞静止にいたる器質的異常を認めなかったこと，血清学的検査・気管支鏡検査などから感染症や膠原病性肺疾患を否定したことよりいずれもアミオダロンの関与を強く疑った．

キーワード：薬剤性肺障害，片側優位，器質化肺炎，アミオダロン，洞静止

Drug-related lung injury，Unilateral，Organizing pneumonia，Amiodarone，Sinus arrest

緒　言

アミオダロンは重症心筋症，虚血性心疾患に合併する上室性・心室性不整脈治療に大変有用な薬剤であるが，その副作用として薬剤性肺障害の存在が早くから認識されている．今回我々は，アミオダロンが原因と推測され，片側優位な陰影で発症し一過性洞静止を合併した器質化肺炎（organizing　pneumonia：OP）型薬剤性肺障害を経験したので報告する．

症　例

症例：78歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：10年前より糖尿病，甲状腺機能亢進症，うっ血性心不全．

喫煙歴：20本/日　20年間（20～40歳）．

飲酒歴：機会飲酒．

現病歴：近医に糖尿病，うっ血性心不全，甲状腺機能異常などで通院治療中であった．2006年にうっ血性心不全で当院循環器科へ入院歴がありその際非持続性心室性頻拍を認めアミオダロン内服治療（200mg/日）が追加された．2008年3月4日より微熱，全身倦怠感が出現し労作時呼吸困難が徐々に悪化したため3月8日近医を受診した．胸部レントゲンで右肺野にコンソリデーションを指摘され当科紹介入院した．

入院時現症：体温37.2℃，血圧128/48mmHg，脈拍60/分・整，呼吸数14回/分．意識は清明．右胸部でcoarse cracklesを聴取した．両足背に著明な浮腫を認めた．

入院時検査所見（Table 1）：血液生化学検査では著明な炎症反応と腎機能障害を認めた．血清学的検査では抗核抗体，抗好中球細胞質抗体（ANCA），β-D-グルカン，クリプトコッカス抗原，アスペルギルス抗原などはいずれも陰性であったが，カンジダ抗原が陽性であった．またSP-Dが異常高値を示したがKL-6は正常であった．尿中肺炎球菌・レジオネラ抗原はともに陰性であった．喀痰培養からは有意な所見は得られなかった．動脈血ガス分析では著明な低酸素血症を認めた．呼吸機能検査では拘束性換気障害と拡散能低下を認めた．心電図・経胸壁心エコー検査ではⅠ度房室ブロック，QT延長，左室壁運動のびまん性低下（ejection fraction 59%），および中等度大動脈狭窄症（大動脈弁圧格差32mmHg）を認めた．

入院後経過：入院時胸部レントゲン（Fig. 1）では右肺野にびまん性コンソリデーションを認めた．当初は片側性陰影であり薬剤性肺障害は念頭になくアミオダロンの内服を継続したままで重症細菌性肺炎としてドリペネム（DRPM），ミノサイクリン（MINO）による治療を開始した．しかし6日後の胸部CT（Fig. 2）では右葉全体に非区域性に広がるコンソリデーションと収縮機転，右胸水が見られた．1週間の抗菌薬治療によりCRP

〒405-0033　山梨県山梨市落合860
山梨厚生病院呼吸器内科

（受付日平成20年8月20日）

Table 1 Laboratory data

＜ Hematology ＞		＜ Serology ＞		＜ BGA ＞ 3L O_2 cannula	
WBC	12,300/μl	CRP	17.44 mg/dl	pH	7.461
Neutro	81.1%	TSH	0.84 μIU/ml	PaO2	69.6 torr
Lym	10.7%	FT3	1.72 pg/ml	PaCO2	27.8 torr
Mono	7%	FT4	2.3 ng/ml	HCO3	19.4 mEq/*l*
Eo	1%	RF	5.7 IU/ml	SaO2	93%
Baso	0.2%	ANA	＜ 40×		
RBC	327×10^4/μl	anti-DNA	(－)	＜ Pulmonary function test ＞	
Hb	10.1 g/dl	PR3-ANCA	＜ 10 U/ml	VC	1.87 L
Ht	30.1%	MPO-ANCA	＜ 10 U/ml	%VC	63.2%
PLT	22.4×10^4/μl	KL-6	224 U/ml	FEV1	1.68 L
ESR	65 mm/1h	SP-D	356 ng/ml	FEV1%	90.8%
		BNP	778 pg/ml	%DLco	50.0%
＜ Biochemistry ＞					
TP	6.3 g/dl	*M.pneumoniae* Ab	＜ 40×	＜ BALF (right middle lobe) ＞	
Alb	3 g/dl	*C.pneumoniae* IgA	2.09	Recovery	54/90 ml
T.Bil	0.65 mg/dl	*C.pneumoniae* IgG	1.71	WBC	4.0×10^5 /ml
AST	27 IU/*l*	*C.psittaci* Ab	＜ 4×	Mϕ	90%
ALT	19 IU/*l*	*Candida* Ag	2×	Lymph	2.1%
γ-GTP	28 IU/*l*	*Aspergillus* Ag	(－)	Eos	4.3%
ALP	304 IU/*l*	*Cryptococcus* Ag	(－)	Neu	4%
LDH	303 IU/*l*	β-D-glucan	＜ 5.0 pg/ml	CD4/8	1.2
BUN	37.1 mg/dl			Culture	(－)
Cre	1.8 mg/dl	＜ Urinary antigen ＞		Acid-fast bacilli	(－)
Na	137 mEq/*l*	*St.pneumoniae*	(－)	Tb-PCR	(－)
K	3.7 mEq/*l*	*L.pneumophila*	(－)	MAC-PCR	(－)
Cl	105 mEq/*l*				
FBS	280 mg/dl	＜ DLST ＞	S.I (%)		
HbA1c	6.2%	amiodarone	175		

17.44→0.38，WBC 12,300→6,700 と炎症所見は一時的に改善したが，画像所見に改善がみられなかったため何らかの間質性肺炎を疑い第 10 病日に右中葉気管支より気管支肺胞洗浄（BAL）および経気管支肺生検（TBLB）を施行した（Table 1）．BAL では総細胞数の増加と好酸球分画の軽度上昇を認めたが他に特徴的所見は認めなかった．TBLB では肺胞の既存構造は保たれており肺胞腔内線維化（Masson 体）を認めた．血管炎，肉芽腫，抗酸菌・真菌・ニューモシスチス感染を示唆する所見はなかった（Fig. 3）．病理所見より OP と診断しアミオダロン中止とステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 500mg 3 日間）を開始した．それと時期を同じくして胸部絞扼感とともに意識消失発作が出現し 12 誘導心電図（Fig. 4）で著明な徐脈（心拍数 30/min）と P 波の消失を認め洞静止と診断した．ショック状態となったため人工呼吸器管理，一時ペースメーカー，大動脈バルーンパンピング（IABP）などの集中治療を行った．高 K 血症などの電解質異常や冠動脈造影検査での器質的異常はなかった．洞静止の原因は不明であったが，約 2 日後には自然に洞調律へ復帰し集中治療から離脱した．その後は再度洞静止，洞不全，房室ブロックなどを発症することなく経過した．胸部レントゲン所見はステロイドに反応して肺野陰影の改善が見られたためステロイドパルス療法 2 コース施行した後にプレドニゾロン 30mg/日で維持療法を行なった．経時的に左肺野にも網状影が出現し両側性陰影となったが画像所見も改善傾向を認めた（Fig. 5）．その後は病状も安定したため外来通院治療へ切り替えた．

ステロイド治療後に施行したアミオダロンに対する血中薬剤リンパ球刺激試験（DLST）の結果（Table 1）は S.I（%）で 175% で陰性であったが，OP の原因と推測されるような感染症や膠原病が否定的であることから本症例をアミオダロンによる OP 型薬剤性肺障害と診断した．

考　察

アミオダロンは重症心不全患者の上室性・心室性不整脈治療薬として有用な薬剤である．しかし，副作用としてアミオダロン肺障害（APT；amiodarone pulmonary toxicity）の発症が時として問題となる．APT の発症頻度は概ね 1～15%，発症までの服用期間には数週から数年の幅があり平均 18～24 カ月と報告されている[1)～4)]．

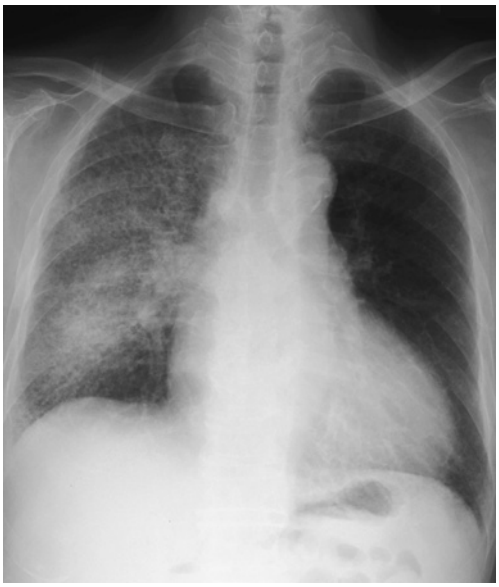

Fig. 1　Chest radiograph on admission showing diffuse consolidation in the right lung field.

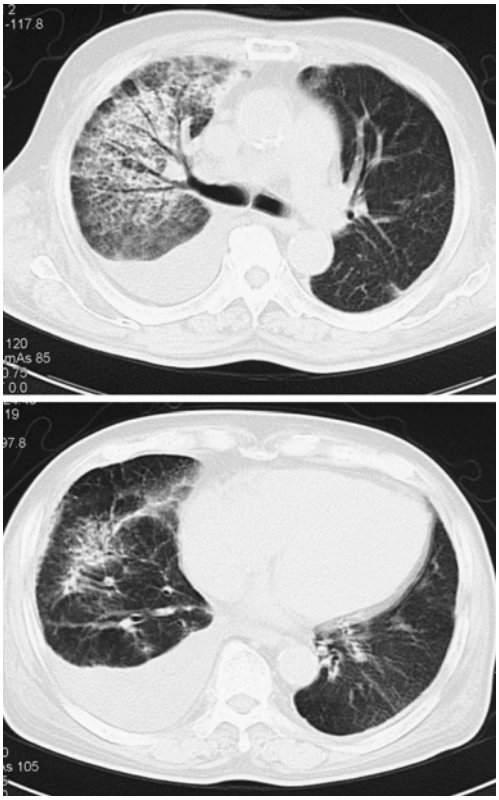

Fig. 2　Chest CT on admission showing unilateral airspace consolidation and right pleural effusion.

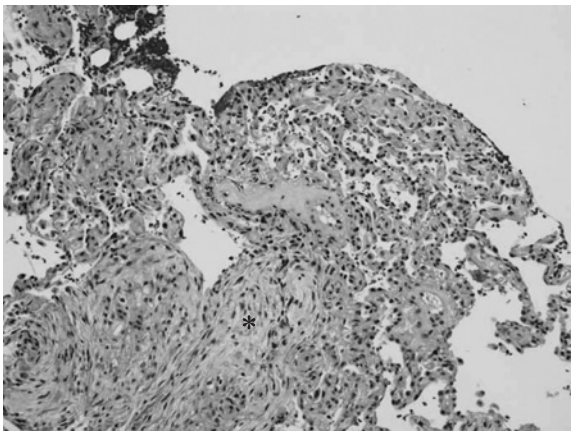

Fig. 3　The pathological findings of transbronchial lung biopsy showing the polypoidal masses of granulation tissues in the alveolar ducts, and the alveolar architecture was conserved.

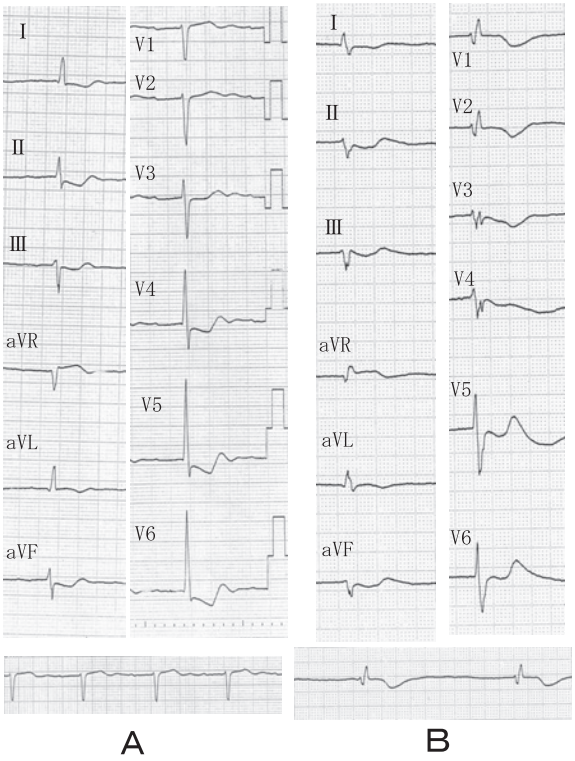

Fig. 4　(A) ECG on admission revealed I degree A-V block and long QT. (B) Sinus arrest with escape rhythm.

APT の機序として，アミオダロンが細胞内のフォスフォリパーゼを阻害し細胞内のリン脂質増加が惹起する直接細胞障害と，CD8 リンパ球が関与する間接的免疫応答が示唆されている[5]．また高用量ほど細胞障害を発症しやすいとする用量依存性が報告される一方で，アミオダロンの長い半減期（30～90 日間）[3]のため低用量でも投与期間，総投与量によっては発症すると考えられている[2)6)]．本症例は低用量アミオダロン 200mg/日で，総投与量は約 110g であった．過去のアミオダロンによる OP 報告例において総投与量に 80～370g[4)7)8)]と幅がある．

2008.3.14

2008.4.7

Fig. 5 After cessation of amiodarone and steroid pulse therapy, the consolidation in the right lung field improved, and the reticular shadows appeared in the left.

APT の症状として乾性咳嗽，微熱，呼吸困難，全身倦怠感，食欲不振，体重減少などあるがいずれも非特異的である．身体所見では肺底区での fine crackles や friction rub を認める[4]．現時点で APT の明確な診断基準はなく，あくまで除外診断が中心となる[9]．鑑別すべき疾患として①感染症，②膠原病，③うっ血性心不全，肺梗塞などがあげられる．本症例では BAL，TBLB いずれの検体からも感染性病原体は検出されなかった．その他，血清学的にも感染症，膠原病を示唆する所見は得られなかった．

診断の補助として DLST を施行したが本症例では陰性であった．ただし現時点では DLST は偽陰性・偽陽性の問題，検査に使用する薬剤濃度の基準がないことやステロイド薬投与が検査に及ぼす影響などの検証が不十分でありその検査結果の解釈に関しては今後更なる検討が必要である[10]．

画像所見の特徴として①両側性，②非対称性，③間質性陰影と肺胞性陰影の混在，④肺容量の減少，⑤胸水貯留などがある．一部の症例で片側性陰影を認めるが多くの場合 HRCT を撮像すれば健側肺にも所見を認める[2]．本症例では当初片側性に陰影が出現し APT の診断に時間的遅れが生じた．当初右肺優位に異常陰影を呈した機序については原因不明である．抗菌薬投与により一時的に炎症反応の改善は得たものの画像所見は悪化し両側性陰影を呈したことから，当初は右側の細菌性肺炎が存在しその影響でまず右肺野に直接細胞障害性の APT が惹起され OP が出現し，後に間接的免疫応答により対側肺にも線維化が出現したのではないかと考えた．また，右肺の OP が細菌性肺炎による反応性のもので，CT 上の線維化病変のみが APT 病変であった可能性も考えられた．アミオダロン中止，ステロイド治療後には陰影の改善と対側肺野の線維化が出現したが，アミオダロン中止後もその長い組織内半減期のために肺の線維化が進行したと考えられる．

APT でみられる肺障害の病理組織パターンは慢性間質性肺炎（chronic interstitial pneumonia：CIP），びまん性肺胞障害（diffuse alveolar damage；DAD）が多いが近年 OP も報告されるようになった．OP 型の肺障害を惹起する薬剤としてはアミオダロンのほかに金製剤，サイクロフォスファミドなどが知られている[10]．OP は細菌性肺炎や器質化期のびまん性肺胞障害などの様々な疾患で見られる非特異的病理所見である．TBLB のみで薬剤性肺障害と診断したり，すべての病変が OP であると断定することはできない．本症例において我々は右肺野のコンソリデーションは比較的均一な印象があり，複数の生検標本で同一の OP を認めたことから OP が主な病変であると判断したが，後に両側肺野に線維化病変も出現していることから器質化期，線維化期の急性肺傷害，

慢性間質性肺炎が混在していた可能性はあると思われる．BAL液中や組織内の泡沫化組織球の存在が特徴的といわれている[2]が，本症例では認めなかった．

本症例において当初SP-Dのみ異常値を示したが，後にKL-6も高値となった．SP-Dはステロイド治療後2週目に最高値（423），KL-6は8週目に最高値（914）を記録した後漸減している．SP-D，KL-6のピーク時の時相にずれがあることの機序として①分子サイズの小さいSP-Dの方がKL-6よりも早く空気血液関門の破綻を反映する，②SP-Dが分泌蛋白であるのに対してKL-6は細胞膜に存在する膜貫通型蛋白質であるためKL-6が血清中に逸脱するには何らかの特異的プロテアーゼの関与が必要となりピークが遅れる，などが過去の症例報告で検討されている[11]．SP-D，KL-6ともに間質性肺疾患の臨床経過をよく反映するが，SP-Dの方がより早期の治療効果を鋭敏にとらえると考えられる．

治療はアミオダロン中止とステロイド投与が中心である．治療に対してOP型の方がCIP，DAD型より可逆性が高いが，アミオダロンは肺組織中に長期間にわたって残存するため再発しやすく数カ月にわたる慎重なステロイド投与ならびに減量が必要である[2]．

アミオダロンには完全房室ブロック，洞不全症候群など徐脈性不整脈の副作用の存在が知られている[12]．過去にはジルチアゼムとの併用で洞静止を発症した症例が報告されているが，いずれも慢性腎不全を合併していた[13]．本症例で見られた一過性洞静止がアミオダロンに起因するものかどうかは確定できないが，特に腎機能障害のある症例では低用量のアミオダロンでも徐脈性不整脈の発現には注意する必要があるのかもしれない．

本症例の要旨は第180回日本呼吸器学会関東地方会にて発表した．

文　献

1）Conte SC, Pagan V, Murer B. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone : clinical, radiological and histological pattern. Monaldi Arch Chest Dis 1997 ; 52 : 24―26.

2）Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. Clin Chest Med 2004 ; 25 : 479―519.

3）Epler GR. Drug-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clin Chest Med 2004 ; 25 : 89―94.

4）Hollingsworth HM. Drug-related bronchiolotis-obliterans organizing pneumonia. Diseases of the bronchioles. In : Epler GR, ed. Diseases of the bronchioles. New York : Raven Press, 1994 ; 367―376.

5）Kanji Z, Sunderji R, Gin K. Amiodarone-induced pulmonaru toxicity. Pharmacotherapy 1999 ; 19 : 1463―1466.

6）Jessurun GAJ, Hoogenberg K, Crijns HJGM. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia during low dose amiodarone therapy. Clin Cardiol 1996 ; 20 : 300―302.

7）Aranda EA, Basanez RA, Jimenez YL. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone treatment. Neth J Med 1998 ; 53 : 109―112.

8）Valle JM, Alvarez D, Antunez J, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone : a rare etiology. Eur Respir J 1995 ; 8 : 470―471.

9）Oren S, Turkot S, Golzman B, et al. Amiodarone-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Respir Med 1996 ; 90 : 167―169.

10）堀江孝至．社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会編．薬剤性肺障害の評価，治療についてのガイドライン．メディカルレビュー社，東京，2006 ; 9―12，39.

11）大塚満雄，高橋弘毅，藤島卓哉，他．肺特異的血清マーカーの経時的測定が治療効果の判定に有用と思われた間質性肺炎の一例．日呼吸会誌　2001 ; 39 : 298―302.

12）Paul T, Georges A, Alain G, et al. Effects of amiodarone on sinus node in man. British Heart J 1979 ; 42 : 573―578.

13）Andrivet P, Beaslay V, Kiger JP, et al. Complete sinus arrest during diltiazem therapy ; clinical correlates and efficacy of intravenous calcium. Eur Heart J 1994 ; 15 : 350―354.

Abstract

A case of unilateral organizing pneumonia induced by amiodarone pulmonary toxicity

Junya Miyaki, Shinya Souma, Yasuyuki Narumiya and Shigehiro Chiba
Department of Respiratory Medicine, Yamanashi Kousei Hospital

A 78-year-old man with diabetes mellitus, hyperthyroidism and congestive heart failure was admitted to our hospital because of dyspnea on effort. He had been taking 200mg/day amiodarone for 2 years, in order to treat a intermitted ventricular tachycardia. His chest X rays showed the appearance of diffuse consolidation in the right lung field. At first severe pulmonary infection was suspected, and he was treated with antibiotics. In spite of the treatment, the chest X-ray findings did not improved. We thought of the possibility of interstitial lung disease, and performed bronchoalveolar lavage (BAL) and transbronchial lung biopsy (TBLB) from the right middle lobe. TBLB revealed the organizing pneumonia (OP). At the same time we observed that he had temporary sinus arrest and entered a stated of shock requiring intubation, temporary pacing and intra-aortic balloon pumping (IABP) . The coronary angiography (CAG) revealed no abnormalities and cardiac function was normal. Within two days his sinus rhythm recovered spontaneously. After cessation of amiodarone and administering steroid therapy, pulmonary shadows resolved quickly. Since there were no laboratory signs of connective tissue or infectious disease such as a normal autoimmune serology, antibody titers against *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamydia species*, and BAL, TBLB cultures, *etc*, we considered that unilateral organizing pneumonia and temporary sinus arrest could be induced by amiodarone. The amiodarone pulmonary toxicity (APT) commonly courses pleural effusion and while it may be strictly unilateral, there are often diminutive contralateral foci visible on HR-CT. Steroids should be given for months and tapered prudently, otherwise APT may recur owing to the persistence of amiodarone in lung.