

●症 例

ステロイド治療中止後に再燃したアミオダロン肺障害の1例

永田 一洋 榎原 宏臣 竹中 一正 由良冨希子

要旨：症例は62歳、男性。2年7ヶ月前よりアミオダロンを内服していた。KL-6の上昇と両肺の浸潤影が出現、肝臓CT値は上昇していた。薬剤リンパ球刺激試験は陽性、経気管支肺生検は器質化肺炎の像であった。ステロイドで改善したため3ヶ月で漸減中止したが2週間後に再燃した。肝臓CT値は依然高値であった。ステロイド再開し軽快した。治療終了時の肝臓CT値は正常以下であった。アミオダロン肺障害において肝臓CT値を参考にすることで簡便かつ安全にステロイド減量ができる可能性があり報告する。

キーワード：アミオダロン、薬剤性肺障害

Amiodarone, Drug-induced lung injury

緒 言

アミオダロン (amiodarone) は他の薬剤が無効な致死性的、再発性の心室性不整脈や慢性心房細動に対する抗不整脈薬であるが、副作用である肺障害は致死率も高く、重大な副作用である。また、アミオダロンは組織中に長期間にわたって残存するため再発しやすい。今回我々は再燃によりアミオダロン肺障害と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：62歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：45歳 急性心筋梗塞、心房細動、脂質異常症、糖尿病、58歳 カテーテルアブレーション。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：機会飲酒。

内服薬：ロスバスタチン (rosuvastatin)、クロピドグレル (clopidogrel)・アスピリン (aspirin) 配合錠、ビソプロロール (bisoprolol)、シタグリプチン (sitagliptin)、アミオダロン。

現病歴：心房細動に対して201X-2年4月よりアミオダロンが導入された。201X年10月KL-6が増加 (510U/mL) し胸部単純X線を撮影、両肺に多発する浸潤影を認め11

月当科紹介となった。2年7ヶ月のアミオダロン内服歴 (200mg/日、総量約190g) と、単純CTで両肺に多発する浸潤影、肝臓CT値の上昇を認めたことからアミオダロン肺障害を疑いアミオダロンを中止した。4ヶ月前から開始されたシタグリプチンも中止した。4週間後の単純CTで陰影の増悪を認めたため入院となった。

入院時現症：身長173cm、体重82kg、体温36.3℃、血圧108/76mmHg、脈拍61回/min・整、呼吸数14/min、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 96% (room air)。呼吸音は清、心音に異常なし。肝・脾は触知せず。下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (表1)：白血球数は正常、好中球分画の軽度上昇を認めた。LDH、KL-6は増加し、SP-D、BNP、IgGの軽度上昇を認めた。薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulating test : DLST) では、stimulation index (SI) %は、アミオダロンで512%、シタグリプチンで931%と陽性であった。

入院時画像所見：入院時胸部単純X線写真 (図1A) では両肺に多発する斑状の浸潤影を認めた。胸部単純CT (図1B, C) では両肺に多発する浸潤影、結節影が認められた。肝臓CT値は91HUと上昇していた (図2A)。

入院時気管支鏡所見：気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF)：右B⁵で気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を行い、リンパ球分画の増加がみられ、CD4/CD8比は低下していた。経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) (図3) を左B⁴で行った。肺胞隔壁を含む間質にはリンパ球主体の密な炎症細胞浸潤がみられ、肺胞腔内には組織球とともに、肺胞腔内を充填するように發育する鋳型様の線維化束が認められ、器質化肺炎 (organizing pneumonia : OP)

連絡先：永田 一洋

〒600-8558 京都市下京区塩小路通西洞院東入
康生会武田病院呼吸器センター

(E-mail: kazu.nagata303@gmail.com)

(Received 9 Aug 2017/Accepted 10 Nov 2017)

表1 入院時検査所見

Hematology		Serology		Pulmonary function test	
WBC	6,100/ μ L	CRP	0.14 mg/dL	VC	4.27 L
Neutro	74.5 %	TSH	5.95 μ U/mL	% VC	104 %
Lym	18.0 %	FT ₃	2.7 pg/mL	FEV ₁	3.48 L
Mono	5.6 %	FT ₄	1.34 ng/dL	FEV ₁ /FVC	82.5 %
Eos	1.6 %	RF	<4 U/mL		
Baso	0.3 %	PR3-ANCA	<1 U/mL	BALF (right B ⁵)	
RBC	418 $\times 10^4$ / μ L	MPO-ANCA	<1 U/mL	Recovery	85/150 mL
Hb	13.7 g/dL	KL-6	636 U/mL	Total cell count	1.28 $\times 10^5$ /mL
Ht	40.5 %	SP-D	148 ng/mL	Mac	35 %
Plt	17.6 $\times 10^4$ / μ L	BNP	27.6 pg/mL	Lymph	60 %
		IgG	2,262 mg/dL	Eos	0 %
		IgA	143 mg/dL	Neutro	5 %
		IgM	71 mg/dL	CD4/CD8	0.42
		<i>M. pneumoniae</i> Ab	<40 \times	Culture	(-)
		<i>C. pneumoniae</i> IgG	3.27 \times	Acid-fast bacilli	(-)
		<i>C. psittaci</i> Ab	<4 \times	Tb-PCR	(-)
		<i>Candida</i> Ag	<2 \times	MAC-PCR	(-)
		<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)		
		β -D-glucan	9 pg/mL		
		DLST [SI(%)]			
		Amiodarone	512 %		
		Sitagliptin	931 %		
Biochemistry					
TP	6.8 g/dL				
Alb	4.1 g/dL				
T-bil	0.5 mg/dL				
AST	26 U/L				
ALT	21 U/L				
γ -GTP	32 U/L				
ALP	287 U/L				
LDH	260 U/L				
BUN	16 mg/dL				
Cre	1.04 mg/dL				
Na	139 mmol/L				
K	4.2 mmol/L				
Cl	103 mmol/L				
FBS	135 mg/dL				
HbA1c	6.2 %				

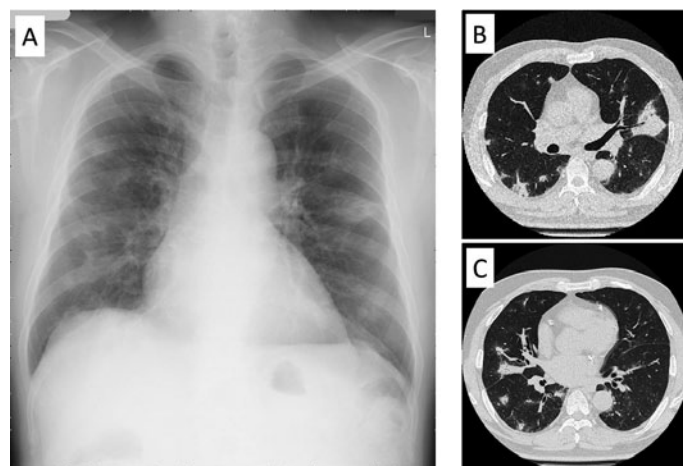


図1 画像所見。(A) 入院時胸部単純X線写真。両肺に多発する斑状の浸潤影を認めた。(B, C) 入院時胸部単純CT。両肺に多発する浸潤影、結節影を認めた。

の像であった。

臨床経過(図4):アミオダロン内服歴,および肝臓CT値の上昇よりアミオダロン肺障害を強く疑った。シタグリプチンによる肺障害の可能性も否定できなかった。症状はなかったが,両薬剤を中止しても単純CTで増悪を

認めたため,気管支鏡施行後よりメチルプレドニゾロン(methylprednisolone:mPSL)125mg/日,3日間の点滴に続き,プレドニゾロン(prednisolone:PSL)30mg/日の内服を開始した。治療開始2週間で陰影の著明な改善を認めたため漸減し,12週間でPSLを中止した。中止2週

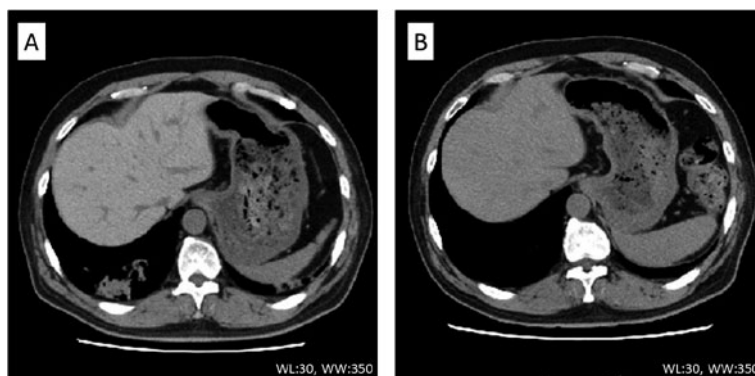


図2 腹部単純CT. (A) 入院時肝臓CT値は91 HUと上昇していた. (B) 治療終了時肝臓CT値は55 HUまで低下していた.

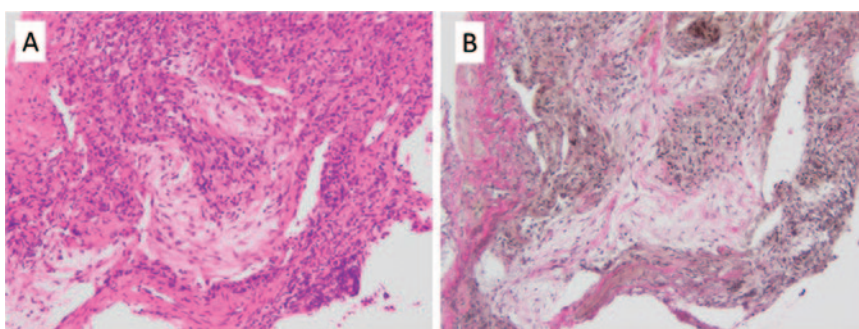


図3 経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) 病理組織. (A) ヘマトキシリン・エオジン [hematoxylin-eosin (HE)] 染色. (B) エラスチカ・ワンギーソン [Elastica van Gieson (EVG)] 染色. 肺胞隔壁を含む間質にはリンパ球主体の密な炎症細胞浸潤がみられ, 肺胞腔内には組織球とともに, 肺胞腔内を充填するように発育する鋳型様の線維化束を認めた.

間後の単純CTで陰影の再燃を認めたためPSL 20mg/日を再開した. この時点で組織での半減期が長い, アミオダロンによる肺障害と診断した. 肝臓のCT値は75 HUで発症時より低下はしていたが依然高値であった. 治療再開し, 陰影は再度改善したため漸減しPSL再開後16週間で中止した. 中止時の肝臓CT値 (図2B) は55 HUまで低下していた. その後, 再燃はしていない.

考 察

アミオダロンは脂溶性であるため脂肪組織をはじめ, 肺, 脾臓, 肝臓, 心臓, 腎臓等に蓄積される¹⁾. 1997年に報告された大規模臨床試験の結果では, 副作用による中止例は2年間で14%と報告されている²⁾. 特に肺障害は重要で, 発生頻度は1~17%で死亡率も9.1~22%³⁾と致死率が高い合併症と考えられている. 危険因子は男性, 400mg/日以上以上の維持量, 基礎に呼吸器合併症があること, DLcoの治療前値80%未満, 50歳以上, デスエチルアミオダロン (desethylamiodarone) 血中濃度高値などが知られている⁴⁾. 本症例は低用量アミオダロン

200mg/日であったが総投与量は約190gであった. 過去のアミオダロンによるOPの報告例は総投与量が80~370gである. DLco, デスエチルアミオダロンの血中濃度は測定していない.

アミオダロン内服中にKL-6の上昇と両肺に多発する浸潤影を認め, 肝臓CT値の上昇から当初よりアミオダロン肺障害を強く疑った. UpToDate[®]では, アミオダロン肺障害の臨床的診断に関して1. アミオダロンを連日200mg以上, 特に6~12月以上内服している症例で呼吸困難, 咳嗽, 体重減少が出現, 2. 胸部X線と単純CTで新規のすりガラス影または網状影が出現, 3. 心不全の否定, 4. 呼吸器感染症の否定, 5. 他の間質性肺疾患の否定, 6. BALFで泡沫状マクロファージの存在, 7. (ステロイド治療の有無にかかわらず) アミオダロン中止により症状と胸部異常陰影の改善が診断を支持する項目とされている⁵⁾. 本症例では心不全, 感染症, 他の間質性肺炎は否定的であった. 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. 肺障害の病理パターンは慢

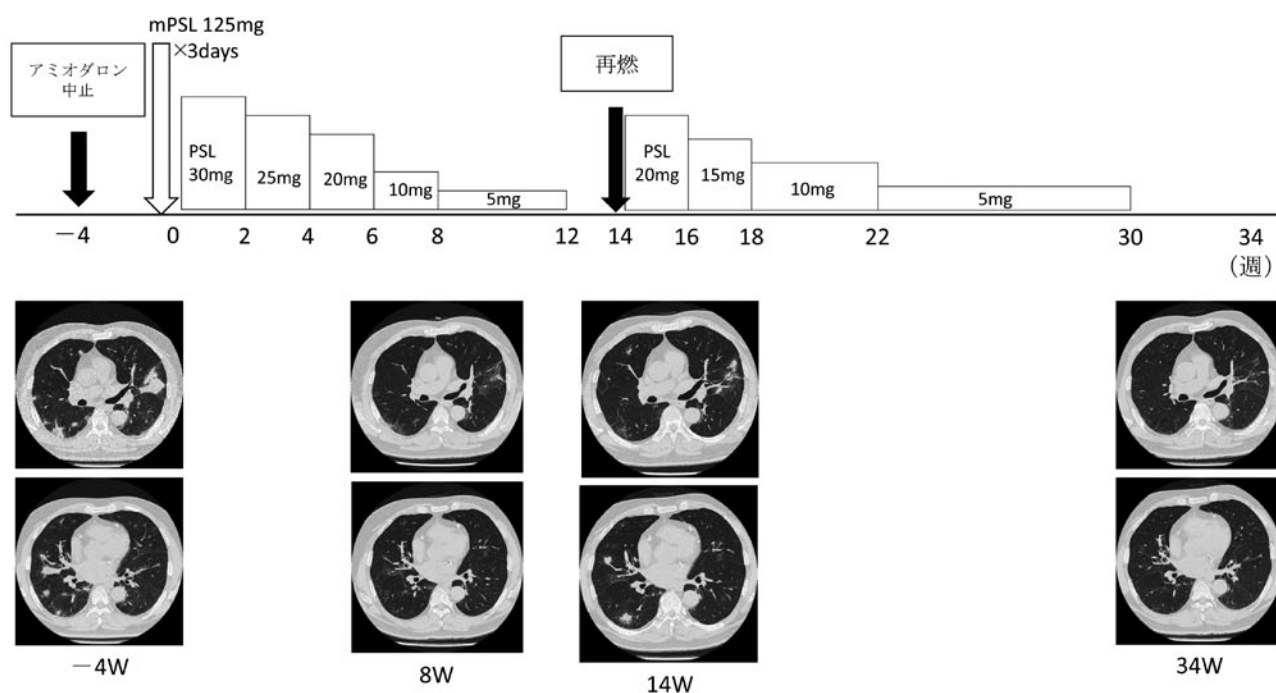


図4 臨床経過表. mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone.

性間質性肺炎，びまん性肺胞障害が多いが，近年OPも報告されるようになった．本症例では単純CTで両側性，非対称性に多発する浸潤影，結節影を認めた．BALFで泡沫状マクロファージは認めなかったが，TBLBではOP型の肺障害であり従来の報告に合致する所見であった．本症例は，ステロイド治療により胸部単純CTで陰影の消失が認められステロイドを漸減中止したが，2週間後に再燃した．アミオダロンは肝臓で代謝，分解され胆汁から排泄されるが，その血漿消失半減期は19～53日と長く，薬剤中止1年後でも体内に蓄積されているという報告もある⁶⁾．アミオダロン中止後2ヶ月で急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) として再燃，発症した症例では，ステロイドパルス療法の後，PSL 100mg/日から漸減，2ヶ月間かけて25mg/日まで減量した時点で再燃，死亡したと報告されている⁷⁾．薬剤中止8ヶ月後に再燃した症例も報告されている⁸⁾．薬剤中止後の再燃も十分にあり得ることを念頭に慎重な経過観察が必要である．DLST陽性のシタグリプチンによる肺障害との鑑別が問題であったが，シタグリプチンの半減期は9～12時間で，蓄積は認められない．本症例のように再燃した報告⁹⁾ はなかった．以上より本症例をアミオダロン肺障害と診断した．

アミオダロン内服中に肝臓CT値が上昇することが知られている．Kuhlmanらはアミオダロン肺障害11例中10例 (91%) で肝臓・脾臓のCT値が上昇していたと報告している¹⁰⁾．その機序は，アミオダロンが，肝臓のlyso-

someのphospholipase活性を抑制することにより肝臓での停留時間が著明に延長し，その結果CT値が上昇する¹¹⁾．再燃を繰り返したアミオダロン肺障害のステロイド減量に際し，アミオダロン血中濃度を参考にした症例は報告されているが¹²⁾，肝臓CT値と肺障害を検討した報告はない．肝臓CT値は60～70HUが正常値とされ，50HU以下の低値を呈する病態としては，脂肪肝が挙げられる．一方，70HU以上の高値をきたす原因としては，ヘモクロマトーシス，金，銅，ヨード，糖原病がある．アミオダロン中止後は数ヶ月をかけてCT値は低下していく．本症例の入院時の肝臓CT値は91HUと高値で，3ヶ月後の再燃時75HUに低下していたが依然高値であった．8ヶ月後，ステロイド終了時には55HUで正常以下になっていた．平川らは肝臓CT値はアミオダロン血中濃度と高い相関があることを報告している¹³⁾．一方，アミオダロン投与中に肝臓CT値は上昇，減量により8ヶ月でCT値は96HUから54HUに低下したが，血中濃度が正常範囲内で推移した症例が報告されている¹⁴⁾．血中濃度の結果には数日を要するが，肝臓CT値であれば組織内濃度が直接推定でき，結果が検査時に判明し，肺病変の評価と同時にを行うことができる．肝臓CT値をモニターすることは簡便に組織内アミオダロン濃度が推定できステロイド減量，中止を安全に行ううえで有用である可能性が考えられた．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に

関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Goldman IS, et al. Increased hepatic density and phospholipidosis due to amiodarone. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 541-6.
- 2) Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-24.
- 3) Polkey MI, et al. Amiodarone pneumonitis: No safe dose. *Respir Med* 1995; 89: 233-5.
- 4) Camus P, et al. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 2004; 25: 65-75.
- 5) Chan ED, et al. Amiodarone pulmonary toxicity. Flaherty KR, ed. *UpToDate®*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/amiodarone-pulmonary-toxicity?search=amiodarone&anchor=H3&language=en-US&source=preview#H3> (accessed on December 14, 2017)
- 6) Papiris SA, et al. Amiodarone: Review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf* 2010; 33: 539-58.
- 7) 和田匡史, 他. 薬剤中止後2カ月でARDSとして再燃・増悪を認めたアミオダロン誘発性肺障害の1症例. *Prog Med* 2012 ; 32 : 505-9.
- 8) Chendrasekhar A, et al. Recurrent amiodarone pulmonary toxicity. *South Med J* 1996; 89: 85-6.
- 9) 矢島剛洋, 他. ビルダグリプチンによる薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2015 ; 4 : 176-80.
- 10) Kuhlman JE, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 1990; 177: 121-5.
- 11) Poucell S, et al. Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. *Gastroenterology* 1984; 86: 926-36.
- 12) 岡本 師, 他. ステロイド療法中止後に再燃を繰り返したアミオダロン肺障害の1例. *呼吸と循環* 2010 ; 58 : 837-41.
- 13) 平川浩一, 他. アミオダロン服用に伴う肝臓CT値の上昇についての検討. *日本医放会誌* 2003 ; 63 : 221-4.
- 14) 尾形竜郎, 他. アミオダロン服用1年後に食欲不振, 肝臓CT値上昇を認めるも減量にてCT値が改善した1例. *Prog Med* 2010 ; 30 : 682-5.

Abstract

A case of amiodarone-induced pulmonary toxicity recurring after steroid treatment

Kazuhiro Nagata, Hiroomi Kuwahara, Kazumasa Takenaka and Sakiko Yura
Respiratory Center, Takeda Hospital

A 62-year-old man had been prescribed amiodarone for two years and seven months. He was referred to our hospital due to high KL-6 levels and a chest X-ray abnormality. A non-contrast computed tomography (CT) scan revealed patchy consolidations in both lung fields and increased attenuation of the liver. A drug lymphocyte stimulation test was positive for amiodarone. Transbronchial lung biopsy showed organizing pneumonia. Based on these findings, we diagnosed amiodarone-induced pulmonary toxicity. Steroid treatment led to improvement in chest radiography findings and was discontinued after three months. Two weeks after discontinuation of steroid treatment, chest radiography findings exacerbated, and increased attenuation of the liver remained. Steroid treatment was started again, which led to improvement. Thereafter, there were no further recurrences. At the end of treatment, attenuation of the liver had decreased to normal. We suggest that the level of attenuation of the liver on CT is a useful indicator for the treatment of amiodarone-induced pulmonary toxicity.