

●画像診断

CT 画像が診断の契機となったアミオダロン肺障害の 1 例

近藤あかり^{a,b} 松田 宏幸^{a,b} 堀池 安意^{a,b}
 丹羽 充^{b,c} 平田 健雄^b 須田 隆文^c

要旨：症例は 68 歳の男性。2 年前に急性心筋梗塞を発症し、経過中に心室性不整脈が出現しアミオダロンが開始となったが、体重減少と胸部異常陰影を指摘され静岡市立静岡病院呼吸器内科を受診した。胸部 CT にて CT 値の上昇を伴う多発性の浸潤影があり、肝臓や甲状腺などの CT 値の上昇も認められた。肺生検による病理組織では泡沫細胞やマクロファージの増生が確認され、経過からアミオダロン肺障害と診断し、アミオダロンの中止のみで軽快した。アミオダロン肺障害は致死率の高い疾患であるが、特徴的な画像所見から迅速な診断につながる可能性があり報告する。

キーワード：アミオダロン、薬剤性肺炎

Amiodarone, Drug-induced pneumonitis

緒 言

アミオダロン (amiodarone) は、他の薬剤が無効な致死的、再発性の心室性不整脈や慢性心房細動に対して強力な抗不整脈作用を有する薬剤であるが、アミオダロン内服患者の約 5% に発症するアミオダロン肺障害は、死亡率も 5~10% と致死率が高い合併症と考えられている。今回、アミオダロン肺障害の早期診断の一助となる特徴的な CT 所見により、迅速な診断に至った症例を経験したため報告する。

症 例

患者：68 歳，男性。

主訴：体重減少。

既往歴：60 歳 心房細動，66 歳 急性心筋梗塞。

飲酒歴：毎日焼酎 1/3 合。

喫煙歴：20~55 歳，20 本/日。

内服薬：ビソプロロール (bisoprolol)，フロセミド (furosemide)，ラベプラゾール (rabeprazole)，ロサルタン (losartan)，アミオダロン (amiodarone)，アスピ

リン (aspirin)，ワルファリン (warfarin)。

現病歴：2 年前に急性心筋梗塞を発症した際に出現した心室頻拍と心室細動に対してアミオダロン 400 mg/日による治療が導入された。1 年間で 5 kg の体重減少を認めたため、近医を受診したところ、胸部単純 X 線写真で異常陰影を指摘され、静岡市立静岡病院呼吸器内科を紹介受診し入院となった。

入院時現症：身長 166 cm，体重 60 kg，体温 37.4℃，血圧 102/64 mmHg，脈拍 74 回/min・不整，呼吸数 12 回/min，SpO₂ 97% (room air)。呼吸音は左下肺野で捻髪音を聴取した。心音に異常なし。腹部は平坦軟で圧痛なし，肝脾腎は触知せず。下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (表 1)：血算では、白血球数が増加し、軽度の貧血が認められた。生化学検査では、CRP と肝酵素の上昇があり、BNP、KL-6 と SP-D も軽度の上昇を認めた。また、アミオダロンとその代謝物であるデスエチルアミオダロン (desethylamiodarone) の血中濃度が著明に上昇していた。血清でのアミオダロンによるリンパ球幼弱化試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) は陰性であった。

入院時画像所見：入院時の胸部単純 X 線写真 (図 1) では、左肺尖部と左肺門部に浸潤影が認められた。胸腹部単純 CT (図 2a) では、左上葉と下葉、右下葉に縦隔条件で CT 値が 90~130 HU と不均一な高濃度域を示す斑状の浸潤影があり、周囲にすりガラス影を伴っていた。また、甲状腺、心筋、肝臓 (図 2b)、脾臓でも CT 値の上昇が確認され、縦隔や大動脈傍リンパ節の腫大や左胸水貯留も認められた。呼吸機能検査は、FVC 3.01 L

連絡先：近藤 あかり

〒420-0853 静岡県静岡市葵区追手町 8-2

^a 静岡赤十字病院呼吸器科

^b 静岡市立静岡病院呼吸器内科

^c 浜松医科大学第二内科

(E-mail: akarinn.29.con@theia.ocn.ne.jp)

(Received 9 Apr 2014/Accepted 7 Oct 2014)

表 1 入院時検査所見

尿所見		生化学		免疫, その他	
蛋白	(-)	TP	6.8 g/dl	KL-6	498 U/ml
糖	(-)	Alb	3.4 g/dl	SP-D	138.6 ng/ml
潜血	(±)	AST	90 IU/L	CRP	16.72 mg/dl
		ALT	103 IU/L	FT ₃	1.6 pg/ml
動脈血液ガス分析 (room air)		LDH	188 IU/L	FT ₄	2.1 ng/dl
pH	7.494	ALP	305 IU/L	TSH	2.84 μIU/ml
PaCO ₂	36.4 Torr	T.Bil	0.6 mg/dl	アミオダロン	1,951 ng/ml
PaO ₂	73.7 Torr	BUN	17.7 mg/dl	デスエチルアミオダロン	1,996 ng/ml
HCO ₃ ⁻	27.4 mEq/L	Cre	0.84 mg/dl	アミオダロン DLST	(-)
		Na	136 mEq/L	抗核抗体	<40×
		K	4.1 mEq/L		
血算		Cl	97 mEq/L	感染症	
WBC	12,500/μl	HbA1c (NGSP)	6.3%	β-D-glucan	10.7 pg/ml
Neut	85.1%	BNP	274.1 pg/ml	アスペルギルス抗体	(-)
Eos	0.6%			クリプトコッカス抗原	(-)
Mon	5.5%			オーム病クラミドフィラ抗体	<4×
Lym	8.7%			肺炎球菌尿中抗原	(-)
RBC	380×10 ³ /μl			レジオネラ尿中抗原	(-)
Hb	10.8 g/dl				
Ht	33.8%				
Plt	49.3×10 ³ /μl				



図 1 入院時胸部単純 X 線写真. 左肺尖部, 左肺門部に浸潤影を認める.

(%FVC 90.1%), FEV₁ 2.43 L (FEV₁/FVC 80.7%), %DLco 84.5%と正常範囲内であった. 心電図検査では, 心房細動と完全右脚ブロックがあり, II, III, aVF 誘導で異常 Q 波を認めた. 経胸壁心臓超音波検査では, 陳旧性心筋梗塞による下壁の壁運動の低下を認め, 左室駆出率は 46%であった.

臨床経過: 2 年間のアミオダロン内服歴があり, CT 所見からも多臓器に高濃度域が確認されたことから, アミオダロンによる薬剤性肺障害と肝障害を疑い, 第 2 病日にアミオダロンの内服を中止した. 第 8 病日に気管支鏡検査を施行し, 経気管支肺生検の病理組織 (図 3) では, 肺胞内に泡沫細胞の滲出を認め, 肺胞腔内に進展するポ

リーブ状の線維化巣がみられ, 肺胞隔は軽度の炎症細胞の浸潤を伴っていた. また, 第 11 病日に施行した肝生検の病理組織所見では, 門脈域はリンパ球, 好中球, マクロファージの浸潤を伴いやや拡大していたが胆汁うっ滞は認めなかった. 肝細胞には軽度の脂肪浸潤とマロリー体が認められた.

入院時に行ったアミオダロン, デスエチルアミオダロンの血中濃度が著明に上昇しており, 肺や肝生検の病理組織所見もアミオダロンによる障害を示唆する病理所見に矛盾せず, 感染症やうっ血性心不全も否定されたことから, アミオダロンによる薬剤性肺障害と診断した. 全身状態も良好であったことから, アミオダロンの中止のみで経過観察したところ, 血中濃度の低下とともに, 胸部の浸潤影は徐々に消退し, 肝臓の CT 値も低下が認められた. KL-6 や SP-D, 肝酵素も正常化し炎症所見も陰性となった.

考 察

アミオダロンの副作用としては, アミオダロン肺障害, 甲状腺機能異常, 肝障害, 視覚障害, 皮膚障害などが知られているが, なかでもアミオダロン肺障害は致死的となることもある最も重要な副作用と考えられている. その危険因子としては男性, 400 mg/日以上維持量, 基礎に呼吸器合併症があること, DLco の治療前値が 80%未満, 50 歳以上, デスエチルアミオダロンの血中濃度高値などが知られている¹⁾²⁾. 投与開始後 6~12 ヶ月で最もリスクが高く, 積算量が 101~150 g になると発症頻度が

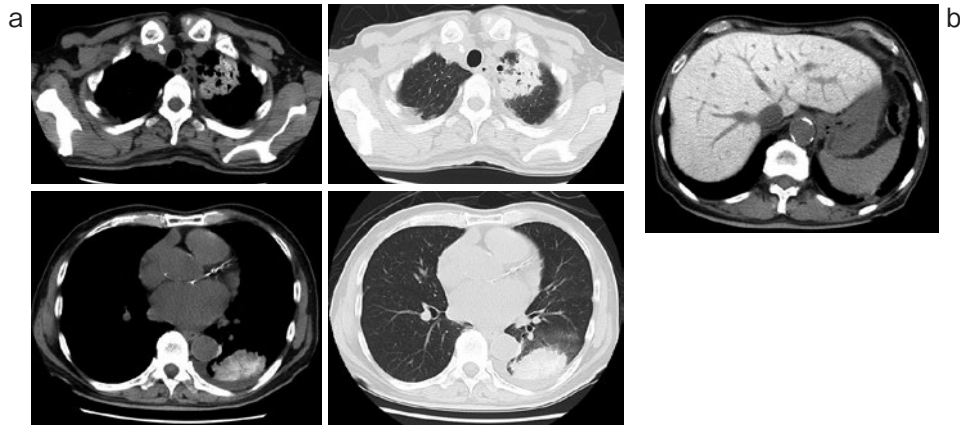


図2 入院時胸腹部単純CT。(a) 左上葉，下葉にCT値が90~130 HUと上昇した浸潤影があり，周囲にはすりガラス影を認める。(b) 肝臓のCT値も140~170 HUと上昇している。

高くなるという報告³⁾がある。低用量の場合には発症頻度は減少するが重症度とは関係しない²⁾という報告もある。アミオダロン肺障害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，体重減少などがあるがその疾患に特異的なものはない。

アミオダロン肺障害の病型には，慢性間質性肺炎型，器質化肺炎型，急性呼吸促進症候群型，孤立腫瘤状陰影型が知られている⁴⁾。画像所見については，びまん性もしくは限局性の間質性陰影，肺胞性陰影，またその混在が報告されており⁵⁾，病変の部位は非対称的で両側性の症例が多いとされている²⁾。本症例の画像所見では多発浸潤影を呈するもすりガラス影は目立たず，明らかな牽引性気管支拡張も認められなかったため，病理所見もあわせ器質化肺炎型の肺障害が主体と判断した。ただし，改善後のCTでは陰影の消退とともに同部位に網状影を認めることから，間質の線維化病変の進展により器質化肺炎型の病型を呈した可能性も考えられた。

また，本症例のように肺病変や肝臓などの実質臓器におけるCT値の上昇も画像所見の特徴の一つとしてあげられる²⁾。肺病変についてはヨードを含んだアミオダロンとその代謝物がマクロファージや肺胞II型細胞に分布することでCT値が上昇するとされており，肺での半減期の延長が関連していると考えられている⁶⁾。また，肝臓についてはアミオダロンが肝臓のlysosomeのphospholipase活性を抑制することにより肝臓での停滞時間が著明に延長し，その結果CT値が上昇すると考えられている⁷⁾。Kuhlmanらはアミオダロン内服中に呼吸器症状が出現した患者11例中8例(73%)で，CTにて高濃度を呈する胸膜に連なる肺病変を認め，10例(91%)で肝臓・脾臓のCT値も上昇していたと報告している⁶⁾。また，Siniakowiczらも，アミオダロンを服用中に重篤な呼吸器症状が出現したアミオダロン肺障害の8例にお

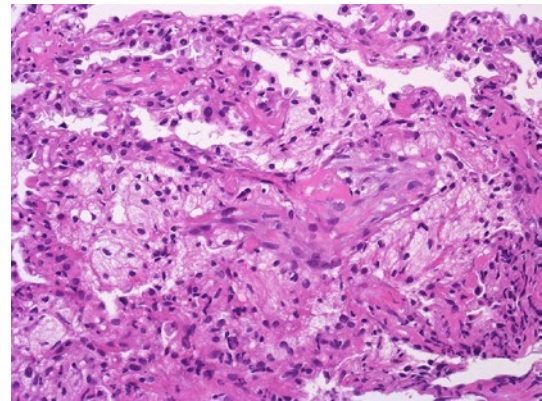


図3 経気管支肺生検病理組織。肺胞内には泡沫細胞の滲出がみられ，部分的にはポリープ状の腔内線維化を認める。肺胞隔はやや拡大し，リンパ球や好中球の軽度の浸潤を伴う。2型肺胞上皮は腫大増生している。

ける肺病変のCT値はいずれも70 HU以上であり，そのうち5例は肝臓のCT値も上昇していたと報告している⁸⁾。肺実質と肝臓や脾臓のCT値が同時に上昇していることは，アミオダロンの服用に特徴的な所見と考えられている⁶⁾。

本症例は，アミオダロン400 mg/日を約2年にわたり継続したため，総投与量も約290 gに達しており，アミオダロンやデスエチルアミオダロンの血中濃度も著明に上昇していた。また，CTでは肺病変だけでなく，甲状腺，肝臓，脾臓，心筋，リンパ節でもCT値の上昇が確認できることから，アミオダロンが体内に蓄積していることを示す特徴的な所見と判断し，アミオダロン肺障害を診断する契機となっていた。アミオダロン肺障害の診断は，感染症，うっ血性心不全，悪性腫瘍などの除外診断となるため早期診断が困難な場合もあり，本症例のような特徴的なCT所見が認められた場合には，アミオダ

ロン肺障害も鑑別にあげる必要があると考えられた。

本症例の要旨は、第100回日本呼吸器学会東海地方会(2011年10月、浜松)において発表した。

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) Dusman RE, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990; 82: 51-9.
- 2) Camus P, et al. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 2004; 25: 65-75.
- 3) Ernawati DK, et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 82-7.
- 4) 坂巻文雄, 他. アミオダロンによる肺合併症への対応. *心電図* 2002; 22: 91-6.
- 5) Standertskjöld-Nordenstam CG, et al. Amiodarone pulmonary toxicity. Chest radiography and CT in asymptomatic patients. *Chest* 1985; 88: 143-5.
- 6) Kuhlman JE, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 1990; 177: 121-5.
- 7) 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.
- 8) Siniakowicz RM, et al. Diagnosis of amiodarone pulmonary toxicity with high-resolution computerized tomographic scan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 431-6.

Abstract

A case of amiodarone pulmonary toxicity presented with characteristic CT findings

Akari Kondo^{a,b}, Hiroyuki Matsuda^{a,b}, Yasuoki Horiike^{a,b}, Mitsuru Niwa^{b,c},
Takeo Hirata^b and Takafumi Suda^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Shizuoka City Shizuoka Hospital

^cSecond Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 68-year-old man was admitted to our hospital because of weight loss and an abnormal shadow on chest radiography. He had been taking amiodarone for about 2 years because of ventricular tachyarrhythmias. Computed tomography (CT) images showed increased attenuation associated with the infiltrative shadows in both lung fields; the images also showed increased attenuation in the liver. Transbronchial lung biopsy showed organizing pneumonia, such as changes with accumulations of foamy macrophage in the alveolar spaces. Blood levels of amiodarone and desethylamiodarone were elevated, and the patient was diagnosed with amiodarone pulmonary toxicity with liver damage. Therefore amiodarone was discontinued, which led to gradual improvement in chest radiography findings.