[総説]

アミオダロンによる肺合併症への対応

坂巻文雄*

アミオダロンによる副作用，特に肺合併症は約5%前後にみられるとされ，ときとして致命的となることがあり，本剤使用中の患者においては，肺合併症への対策が重要である．アミオダロン投与患者においては自覚症状や画像検査の定期的チェック以外に肺拡散能検査(DLco)や血清KL-6値等の間質性肺炎の活動性を示す指標の経過観察が行われるが，本合併症のすべてを画像所見が出現する以前に予測することは現時点では困難である．アミオダロンによる肺合併症の病型は，おもに亜急性もしくは慢性に発症する型と，急性に発症する型に分けられ，経過や%DLco，血清KL-6値をはじめとするモニタリング指標に違いがみられた．アミオダロンによる肺傷害には蓄積毒性による直接的傷害と炎症免疫学的機序による間接的傷害がある．どちらの機序が主体になるかで病型が異なってくる可能性があり，これが経過や治療反応性に違いを生じさせていることを理解することが重要と考えた．

(心電図，2002；22：91～96)

I. はじめに

アミオダロンは致死的不整脈の予防効果，重症慢性心不全の予後改善効果が期待できる重要な循環器疾患治療薬である．しかし，間質性肺炎等の肺合併症がときに致命的となることがあり，甲状腺障害，

肝障害などを含めて副作用への注意と適切な対応が重要である．

本稿では，アミオダロン肺合併症について現在までの知見を概説するとともに，早期に予測するための指標として肺拡散能検査(DLco)および新しい血清マーカーKL-6値について検討した．次に我々の施設で経験した肺合併症の症例に関して病型による違いを検討した．

Keywords

- アミオダロン
- 副作用
- 肺毒性
- 間質性肺炎

* 国立循環器病センター内科心臓部門(肺循環)
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

II. アミオダロンによる肺合併症の頻度と診断

1. 頻度

アミオダロンによる肺合併症の発症頻度は，5%

Diagnosis and treatment of amiodarone-induced pulmonary toxicity
Fumio Sakamaki

前後で、その内死亡率は5～10%とされている。発症時期は投与開始後6日～121ヵ月で、特に12～60ヵ月後にかけて時間依存性に増加すると報告されている^{1), 2)}。当院での頻度は約4.6%で、うち1例が経過中の感染症のため死亡した。他に%DLco低下のみを認めた症例が10.5%にみられた。

肺合併症の危険因子として、(1)高用量(400mg/日以上)の維持量、(2)50歳以上、(3)治療前の%DLcoが80%未満、(4)アミオダロンの誘導体の血中濃度が高値、の4項目があげられている¹⁾。

2. 診断

アミオダロン肺合併症の診断には概ね表1のような基準が用いられる³⁾。心不全による肺うっ血または肺水腫、呼吸器感染症、肺悪性腫瘍などを否定することも臨床上重要である。

気管支肺胞洗浄液、肺生検の電顕像ではマクロファージへの空胞やリン脂質の沈着、CD8リンパ球の増加を認め、肺組織学的変化として特徴的であるとされる。しかしこれらは臨床的な肺合併症がなくとも認められることがあり、診断には必ずしも有用でないことを銘記すべきである³⁾。

検討1：肺合併症の予測因子や診断方法の現状

早期発見および経過観察の指標として定期的な症状のチェック、血液検査、胸部画像検査、肺機能検査が行われる。

肺機能検査では肺拡散能検査(DLco)が使用されているが、DLco低下に影響する要因として(1)間質浮腫および線維化による抵抗増大、(2)肺胞腔の拡

大による拡散距離の増大、(3)肺高血圧による肺血流の低下、(4)貧血などがあげられ、DLcoは間質線維化のみを反映する指標ではないことに留意する必要がある⁴⁾。

我々の施設においてアミオダロン使用中の患者で経過中%DLcoが80%以下となった症例で胸部X線に異常陰影を認めず、維持量を減量もしくは不変のまま投与を継続し、肺合併症を起こさずに経過した患者34例の%DLcoの経過をみると図1-(a)のようにほとんどの例では正常化した。一方肺合併症を起こした8例の%DLcoの経過をみると図1-(b)のように肺合併症を生じる直前まで正常であった症例も散見された。定期的なDLcoを含む肺機能検査は必ずしも肺合併症の早期発見に結びつくとは限らず、逆にDLcoの低下のみでは本剤を中止する根拠とならないと考えられる⁵⁾。

近年、間質性肺炎の活動性を表す種々の血清マーカーの本剤の肺合併症の早期診断あるいは鑑別診断、重症度評価への試みがなされている。KL-6は肺胞隔壁等に炎症によりⅡ型肺胞上皮細胞や細気管支上皮細胞に特異的に発現増加する糖蛋白抗原である⁶⁾。近年、種々のびまん性間質性肺炎での血清あるいは気管支肺胞洗浄液中のKL-6値の増加が明らかにされ、活動性評価や鑑別診断に際しての有用性が示された⁷⁾。またEndohらはアミオダロンによる肺傷害と考えられた2例では血清KL-6値が著増していたのに対し、他の原因で胸部陰影を呈した5例の血清KL-6値が正常であったところから、鑑別診断

表1 アミオダロン肺毒性の臨床的診断

- 新たに出現または増悪する自覚症状または他覚所見
- 胸部画像検査上新たに出現した異常陰影
- Total lung capacity 15%以上またはDLco 20%以上の減少
- 薬剤中止による呼吸器症状/徴候の改善(ステロイド使用の有無に関らず)
- 肺細胞内のphospholipidosis
- 肺胞洗浄液中のCD8+リンパ球の上昇
- 肺組織にてびまん性肺胞傷害、器質性肺炎、間質性肺炎、線維化などの所見

—上記のうち3項目以上

—心不全急性増悪、感染症、悪性腫瘍の否定も必要?

〔文献3)参照〕

図1 %DLcoの経過

(a) アミオダロン使用中の患者で経過中%DLcoが80%以下となった症例で胸部X線上異常陰影を認めず、維持量を減量もしくは不変のまま投与を継続し、肺合併症を起こさずに経過した患者34例の%DLcoの経過(1st-4th; 約3ヵ月ごとに測定)

(b) アミオダロンの副作用によると思われる肺合併症を起こした8例の%DLcoの経過

図2 血清KL-6値の比較

コントロール群69例、慢性心不全(CHF)群20例、アミオダロン投与後肺傷害非出現(AMD)群166例、アミオダロン投与後肺傷害出現(AMD-IP)群のべ9例、他の原因による間質性肺炎(IP)群25例の血清KL-6値の比較(平均±標準偏差)

* $p < 0.05$ vs control and CHF

** $p < 0.01$ vs control, CHF and AMD

における有用性を報告している⁸⁾。

我々の施設で対照(コントロール)群69例、慢性心不全(CHF)群20例、アミオダロン投与後肺傷害非

出現(AMD)群166例、アミオダロン投与後肺傷害出現(AMD-IP)群のべ9例、他の原因による間質性肺炎(IP)群25例を対象に血清KL-6値を測定した(図2)。

図3 血清KL-6値の経過

- (a) アミオダロン使用中の患者で経過中血清KL-6値が480Unit/mL以上となった症例で維持量を減量もしくは不変のまま投与を継続し、胸部X線上異常陰影の出現(肺合併症)を認めず経過した患者25例のKL-6値の変動(1st-4th; 約3ヵ月ごとに測定)
- (b) アミオダロンの副作用によると思われる肺合併症を起こした6例の%DLcoの経過

今回の検討ではAMD群とAMD-IP群の間にアミオダロンの投与量と期間に有意差はなかった。

AMD群, AMD-IP群, IP群がコントロール群と比較して有意な増加が認められた。またAMD-IP群とIP群ではコントロール群, CHF群, AMD群と比較して有意な増加が認められた。さらに血清KL-6値がAMD-IP群, IP群各群では480Unit/mL以上の高値を示した症例が大部分であったがAMD群においても25%以上に認められた。これらは臨床的に肺傷害が顕かでなくてもアミオダロン使用患者では肺間質の変化が起きている可能性があると考えられた。

経過中KL-6が480 Unit/mL以上となった症例で胸部X線上異常陰影を認めず、維持量を減量もしくは不変のまま投与を継続した患者25例のKL-6の経過をみると図3-(a)のようにほとんどの例はその後の増加はなく肺合併症も起こさずに経過した。一方、肺合併症を起こした6例のKL-6の経過は図3-(b)のように肺合併症を生じる直前まで正常であった症例も散見された。血清KL-6の測定もDLco同様必ずしも肺合併症の早期発見に結びつくとは限らず、こうした血清マーカーの異常のみでも本剤を中止する根

拠とならないと考えられる。

検討2：病型によるアミオダロン肺合併症への対応

アミオダロンによる肺合併症の病型は経過、胸部画像所見から慢性間質性肺炎(chronic interstitial pneumonitis: Chronic IP)型³⁾, 器質化肺炎(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: BOOP)型⁹⁾, 急性呼吸促迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)型¹⁰⁾, 孤立腫瘤状陰影型¹¹⁾が報告されている。Chronic IPおよびBOOP型は亜急性から慢性の経過をとるのに対し, ARDS型は急性, ときに劇症型を呈する。画像検査では近年びまん性肺疾患の診断に重要な役割を果たしている肺野の高分解能CTが病型の判別にも有用であり, 本合併症への対応を考える時有用と考える(図4)。

当院でのアミオダロンによる肺合併症のべ11例はChronic IP型またはBOOP型のパターンを呈する慢性型7例とARDS型のパターンを呈する急性型4例に分類された(表2)。両者間に年齢, 背景疾患, 投与期間などに顕かな差はなかった。慢性型では亜急性もしくは慢性に発症し, 直前の%DLcoは低下している場合が多かった。経過中の血清KL-6値は高

図4 アミオダロンによる肺傷害の主な病型と胸部CT所見

Chronic IP : chronic interstitial pneumonitis

BOOP : bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

ARDS : acute respiratory distress syndrome

表2 当施設で経験したアミオダロン肺合併症の病型による差異

(年齢, 性)	原疾患	投与 期間(月)	病型	直前* DLco (%)	発症時 KL-6	経過中** KL-6	治療	転帰
(62, M)	p/o AVR	15	Chronic IP	69.9	1005	1588	steroid	死亡
(60, M)	MS, VT	7	Chronic IP	60.1	261	3377	steroid	改善遅
(55, M)	OMI	69	Chronic IP	76.7	(-)	(-)	中止	改善
(68, F)	DCM	54	Chronic IP	77.2	563	1400	中止	不変
(67, M)	HCM	13	Chronic IP	42.1	(-)	(-)	中止	改善遅
(64, M)	OMI, VT	10	BOOP	72.5	362	1065	steroid	改善遅
(76, F)	DCM	15	BOOP	50.9	(-)	(-)	中止	改善
(65, M)	OMI, Af	65	ARDS	138.7	(-)	503	steroid	改善
(67, M) #	OMI	27	ARDS	80.1	442	824	steroid	改善
(75, M)	DCM	9	ARDS	161.0	(-)	(-)	steroid	改善
(45, M)	d-HCM	65	ARDS	99.9	261	300	steroid	改善

* : 肺病変出現直前, ** : 経過中の最高値, # : 再開後再発, (-) : 検査未施行, 改善遅 : 胸部陰影の改善までに2ヵ月以上要した場合

値であり、転帰は本剤中止のみで改善したものからステロイド剤を使用しても改善が遅延、もしくは不良のものまで様々であった。特に血清KL-6値の持続高値例は、予後不良と考えられた。一方、急性型は症状発現から陰影完成まで24時間以内位の経過で発症し、直前の%DLcoや血清KL-6値は正常であり、血清KL-6値の上昇も軽度であった。全例ステロイド剤を使用し、肺病変の改善は良好であった。

アミオダロンによる肺傷害の機序は、直接的肺傷

害と間接的アレルギー性傷害の2つが考えられている¹²⁾。前者はリン脂質の肺胞マクロファージへの蓄積によるもので用量依存性があり非可逆的である。後者は好中球、あるいはCD8リンパ球などを介したサイトカイン、プロテアーゼ、活性酸素などが関与し、可逆的でありステロイド等免疫抑制剤への反応も期待できる。今回の検討で画像所見や治療に対する反応性から慢性型には直接的肺傷害の関与が大きく、急性型には間接的アレルギー性傷害が関与して

いると考察した。

Ⅲ. 結 語

アミオダロンによる肺合併症のすべてを発症前に予測することは現時点では困難である。これは主として本剤による合併症の中にDLcoや血清マーカーでは予測できないほど急性経過で発症する病型が含まれることによる。慢性経過型はこうした肺機能や血清KL-6値等のモニタリング指標がある程度有効な可能性はある。しかし本剤の中止やその他治療開始の基準となるのはあくまで画像所見の出現であり、その際胸部CTは有用な情報を提供する。本合併症に対する適切な対応に重要なことは経過と画像所見から分類される病型により、肺機能や血清KL-6値等のモニタリング指標や治療反応性に差異があることを理解することと考える。

〔文 献〕

- 1) Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, Klein LS, Zipes DP, Fineberg NS, Heger JJ : Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation*, 1990 ; 82 : 51 ~ 59
- 2) Pitcher WD : Southwestern Internal Medicine Conference : Amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Med Sci*, 1992 ; 303 : 206 ~ 212
- 3) Martin WJ, Rosenow EC : Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 1). *Chest*, 1988 ; 93 : 1067 ~ 1075
- 4) Roughton FJW, Forster RE : Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchanges of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in lung capillaries. *J Appl Physiol*, 1957 ; 11 : 290 ~ 302
- 5) Mason JW : Prediction of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Am J Med*, 1989 ; 86 : 2
- 6) Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, Hakoda M, Kobuke K, Yamakido M : Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 1988 ; 18 : 203 ~ 216
- 7) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M : New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. *Chest*, 1989 ; 96 : 68 ~ 73
- 8) Endoh Y, Hanai R, Uto K, Uno M, Nagashima H, Narimatsu A, Takizawa T, Onishi S, Kasanuki H : KL-6 as a potential new marker for amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Am J Cardiol*, 2000 ; 86 : 229 ~ 231
- 9) Valle JM, Alvarez D, Antunez J, Valdes L : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone : A rare aetiology. *Eur Respir J*, 1995 ; 8 : 470 ~ 471
- 10) Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I, Lacquet LM, Deneffe GJD, Demedts MGP : Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest*, 1994 ; 105 : 1642 ~ 1645
- 11) Arnon R, Raz I, Chajek-Shaul T, Berkman N, Fields S, Bar-on H : Amiodarone pulmonary toxicity presenting as a solitary lung mass. *Chest*, 1988 ; 93 : 425 ~ 427
- 12) Martin WJ, Rosenow EC : Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 2). *Chest*, 1988 ; 93 : 1242 ~ 1248