

アミオダロンにより間質性肺炎を 発症し抗利尿ホルモン不適合分泌 症候群を続発した心房細動を伴う 拡張型心筋症の1例

Interstitial Pneumonitis Followed by Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Induced by Amiodarone Therapy for Dilated Cardiomyopathy : A Case Report

吉川 俊治*¹
鈴木 誠
一原 直昭
佐藤 俊一
荒川 鉄雄
松村 昭彦
橋本 裕二
磯部 光章*²

Shunji YOSHIKAWA, MD*¹
Makoto SUZUKI, MD
Naoaki ICHIHARA, MD
Shunichi SATO, MD
Tetsuo ARAKAWA, MD
Akihiko MATSUMURA, MD
Yuji HASHIMOTO, MD, FJCC
Mitsuaki ISOBE, MD, FJCC*²

Abstract

An 87-year-old man had been treated under a diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy and sick sinus syndrome since 1996. His heart failure was worsened by atrial fibrillation in August 2004. He received amiodarone from October 2004. He was admitted to our hospital with shortness of breath in February 2005. Chest radiography revealed a diffuse reticular shadow in the right lung field and pleural effusion. The diagnosis was interstitial pneumonitis induced by amiodarone. However, 10 days after the discontinuation of amiodarone, the serum sodium concentration fell to 114 mEq/l. The blood and urine chemical data were consistent with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). The serum sodium concentration improved with fluid restriction. Clinicians should be aware that SIADH may occur during amiodarone therapy.

J Cardiol 2006 Oct; 48(4): 215 - 219

Key Words

- Amiodarone
- Cardiomyopathies, dilated
- Hormones (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)
- Complications (interstitial pneumonitis)

はじめに

アミオダロンは大規模臨床試験の結果、致死的不整脈の予防効果のみならず、慢性心不全の予後改善効果も期待しうる重要な抗不整脈薬である¹⁾。しかし、その薬理作用は非常に複雑で、かつ肺、甲状腺障害など

の多臓器に重篤な副作用をきたすことがあるため、慎重な管理が必要である。

今回我々は、拡張型心筋症の高齢者に対するアミオダロン投与中に間質性肺炎をきたし、その後、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: SIADH) を続発したまれ

亀田総合病院 循環器内科: 〒296-8602 千葉県鴨川市東町929; *(現) 社会保険中央総合病院 循環器内科: 〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1; *²東京医科歯科大学 循環制御学, 東京 Department of Cardiology, Kameda Medical Center, Chiba; *(present) Department of Cardiology, Social Insurance Central General Hospital, Tokyo; *²Department of Cardiology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine, Tokyo
Address for correspondence: YOSHIKAWA S, MD, Department of Cardiology, Social Insurance Central General Hospital, Hyakunincho 3-22-1, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073; E-mail: shunjiyoshikawa-circ@umin.ac.jp
Manuscript received December 13, 2005; revised May 26 and June 3, 2006; accepted June 5, 2006

な1例を経験したので文献的考察を含め報告する。

症 例

症 例 87歳, 男性

主 訴: 労作時息切れ。

既往歴: 特記事項なし。

生活歴: 喫煙20本40年間, 機会飲酒, アレルギー歴なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1996年より拡張型心筋症, 洞機能不全症候群, DDDペースメーカー植え込み術後により当院通院中だった。内服薬としてフロセミド40mg, スピロノラクトン25mg, エナラプリル5mg, ワルファリン2.5mgが投与されていた(遮断薬としてカルベジロール2.5mgが投与されたが, 不耐のため中止)。2004年8月, 持続性心房細動が出現し, 心不全が増悪した。心房細動は電氣的除細動で洞調律に復したが, 群抗不整脈薬では洞調律維持が困難であり, 10月よりアミオダロン(導入時400mg/day, 維持量100mg/day)を投与され, 以後, 洞調律が維持されていた。2005年2月より労作時息切れが徐々に進行したため, 2月23日, 外来を受診した。胸部X線写真で右肺野に新たな浸潤影を認め, 精査のため入院となった。

身体所見: 血圧120/50mmHg, 脈拍100/min, 不整。体温36.8℃, 酸素飽和度98%(O₂ 2l/min投与下), 意識清明, 眼瞼貧血なし, 黄疸なし, 頸静脈怒張なし, 胸部心尖部にS3, Levine 度の収縮期雑音を聴取, 右肺にfine crackleを聴取, 腹部平坦, 軟, 肝脾腎触知せず, 四肢浮腫なし。

検査所見(Table 1): 動脈血ガス分析ではPO₂ 54.6 Torrと低酸素血症を認めた。血液検査ではWBC $9.1 \times 10^3/\text{mm}^3$, LDH 538 U/l, CRP 1.35 mg/dlと炎症反応, LDH上昇を認めた。腎機能, 電解質, 甲状腺機能は正常範囲内であった。入院時のKL-6は628 U/mlとアミオダロン投与前 183 U/mlと比べ上昇していた。アミオダロン血中濃度はamiodarone 0.629 $\mu\text{g}/\text{ml}$, desethylamiodarone 0.703 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

心電図所見: 調律は心房細動で, 不完全右脚ブロック, 胸部誘導で陰性T波を認めた。

胸部X線写真所見(Fig. 1): 心陰影の拡大および右肺野のび漫性浸潤影を認めた。

心エコー図所見: 左室拡張末期径54mm, 左室のび

Table 1 Laboratory data on admission

Blood gas analysis	BUN	11 mg/dl
pH	Cr	1.0 mg/dl
Pco ₂	Na	138 mEq/l
Po ₂	K	4.3 mEq/l
HCO ₃ ⁻	Cl	100 mEq/l
BE	GOT	25 U/l
Blood cell count	GPT	18 U/l
WBC	LDH	538 U/l
RBC	CK	48 U/l
Hb	Glucose	91 mg/dl
Ht	CRP	1.35 mg/dl
Plt	BNP	382 pg/ml
Blood chemistry	TSH	2.2 $\mu\text{U}/\text{ml}$
TP	Free T3	1.7 pg/ml
Alb	KL-6	628 U/ml

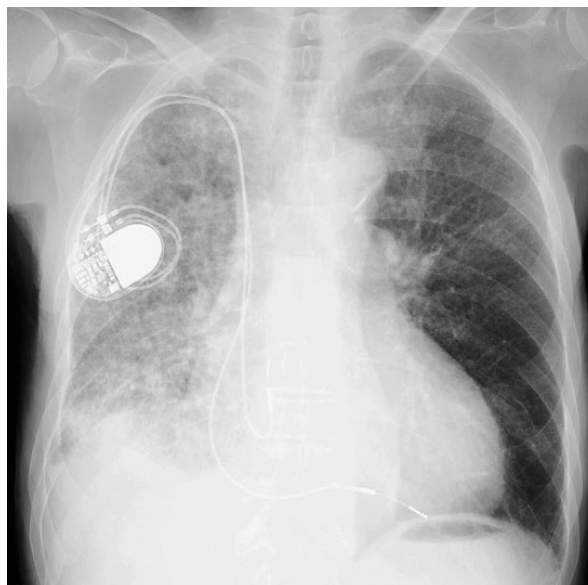


Fig. 1 Chest radiogram on admission showing diffuse infiltration in the right lung field

漫性壁運動低下を認め, 左室駆出率は51%であった。

度の僧帽弁閉鎖不全, 三尖弁閉鎖不全, 右房-右室圧較差31mmHgを認めた。

胸部コンピューター断層撮影所見(Fig. 2): 右肺野にび漫性の網状影を認めた。また右胸水を認めた。左肺野には異常陰影は認められなかった。

呼吸機能: %肺活量41%, %CO肺拡散能46%と肺活量, 肺拡散能の低下を認めた。



Fig. 2 Computed tomography scan of the chest revealing diffuse reticular shadow in the right lung field and pleural effusion

以上の検査結果から、右肺野の異常陰影の原因としてアミオダロンによる間質性肺炎を疑い、2月24日よりアミオダロン内服を中止した。喀痰検査では呼吸器感染症、肺悪性腫瘍を示唆する所見は認められなかった。間質性肺炎による自覚症状は軽度であったためステロイドは投与せず、薬剤中止のみで経過観察した。

入院後、間質性肺炎の増悪はなく経過したが、3月4日(入院10日目)の定時採血でNa 114 mEq/lと低Na血症を認めた。低Na血症出現時は軽度の食欲低下を自覚していたが、意識障害など神経症状は認められなかった。低Na血症出現時の血液、尿検査では、血漿浸透圧低値(243 mOsm/kg)、尿浸透圧高値(580 mOsm/kg)、低Na血症(114 mEq/l)、腎機能、および副腎機能正常(BUN 20 mg/dl, Cr 0.9 mg/dl, cortisol 30.1 μg/dl)、尿中Na排泄(86 mEq/l)が認められた。厚生労働省特定疾患研究班におけるSIADH診断基準6項目を満たしSIADHと診断した。抗利尿ホルモンは2.0 pg/mlと血清Na値に比べて相対的に高値を示していた。身体所見では浮腫、脱水など体液量異常を示唆する所見は認められなかった。血中レニン値は9.0 ng/dlと上昇を認めたが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬内服中の値であり、薬剤による影響が考えられた。低Na血症出現時に測定したアミオダロン血中濃度はamiodarone 0.403 μg/ml, desethylamiodarone 0.544 μg/mlと、薬物中止後10日経過していたが、依然として血中濃度は保たれていた。SIADHの鑑別診断として施行した全身画像診断ではSIADHの

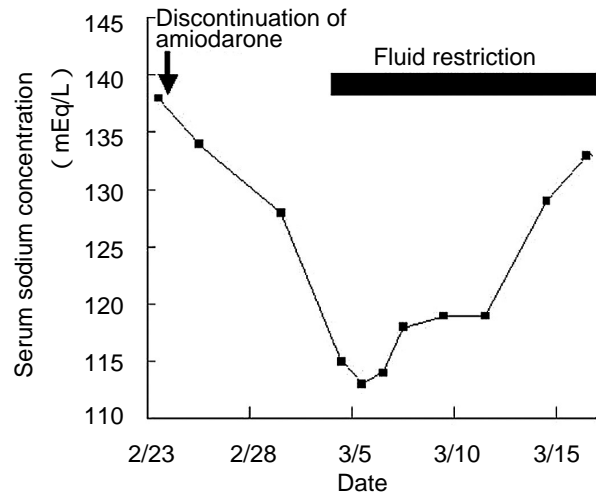


Fig. 3 Clinical course



Fig. 4 Chest radiogram at discharge showing marked improvement of interstitial pneumonitis

原因となりうる悪性腫瘍、頭蓋内疾患は認められなかった。

SIADHの治療として同日より飲水制限を開始したところ、3月14日には128 mEq/lと改善を認め、退院時は正常値となった(Fig. 3)。

また、間質性肺炎はアミオダロンを中止し経過観察したところ、約3週間の経過で改善を認めた(Fig. 4)。

考 察

アミオダロンの副作用に関して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¹⁾。副作用で最も重篤なのは肺毒性であり内服開始後、半年以降に発生することが多い²⁾。本症例の肺疾患は、アミオダロン肺毒性の臨床的診断基準³⁾の4項目(新しく出現した自覚症状、新たに出現した異常陰影、肺活量が肺拡散能の低下、薬剤中止による症状の改善)を満たし、かつ心不全増悪、感染症、悪性腫瘍が否定的であったことより、アミオダロンによる薬剤性間質性肺炎と診断した。肺障害の機序としては、肺疾患の経過が可逆的であったことより間接的アレルギー性肺障害が考えられた。一般にアミオダロンによる肺合併症の危険因子として、高用量の維持量(1日量400mg以上)、50歳以上、治療前の%CO肺拡散能が80%未満、アミオダロン誘導体の血中濃度が高値であること、の4項目が挙げられる⁴⁾。本症例では高齢であったことが危険因子の一つに該当した。

肺毒性以外のアミオダロンの副作用としては甲状腺障害、肝障害、角膜沈着などの心外性副作用が生じうるが、低Na血症、SIADHをきたすことは非常にまれである。5例の症例報告があり、我が国では2例報告されていた⁵⁻⁸⁾。導入期に発生した症例が3例(1日量200-2,000mg)、維持期(3-6ヵ月)に発生した症例が2例(1日量200-300mg)であった。年齢は63-87歳と比較的高齢者に認められた。いずれの症例も飲水制限、アミオダロン減量(3例)、中止(2例)で低Na血症は数日後に改善した。

薬剤性SIADHは一般には抗うつ薬、抗癌薬、抗精神薬、抗痙攣薬が原因となりうる。SIADHを生じる機序として、下垂体後葉での抗利尿ホルモン分泌促進作用、抗利尿ホルモンの腎臓での感受性増強作用の2つが想定されている⁹⁾。Ikegamiら⁵⁾はアミオダロンによる薬剤性SIADHの2症例の検討から、SIADHの発生とアミオダロン1日投与量との間に用量・反応関係が認められたことを報告した。また、アミオダロンは脂溶性の高い薬物であるため脳、下垂体に容易に移行し蓄積することが副作用発現の機序となっている可能

性が推測されている。過去の報告ではSIADH発症時のアミオダロン血中濃度は測定されておらず、副作用発現と血中濃度に関する報告はない。

本症例は、アミオダロンによる間質性肺炎にSIADHが続発したことで、SIADHが薬物中止後10日目まで発症したことが従来の報告とは異なる点であった。本症例のSIADHの機序としては、SIADHの出現に間質性肺炎が先行していたことから第1に肺疾患の関与が挙げられる。一般に肺病変は、心臓への血液灌流量の減少や圧・容量調節系の求心路である迷走神経の障害、低酸素血症により抗利尿ホルモン分泌が異常となりうる⁹⁾。アミオダロンの直接作用の可能性に関しては、アミオダロンは除去半減期が14-107日と長いから、本症例でも副作用発現時のアミオダロン血中濃度は依然として保たれていた。このため薬剤が組織内に残存し間質性肺炎との相乗効果でSIADHを惹起した可能性を否定できないと考えられた¹⁰⁾。

本症例は、飲水制限のみで1週間程度で血清Na値の改善を認めた。過去報告された5例でも低Na血症はアミオダロン中止、飲水制限で数日のうちに速やかに改善していることから、アミオダロンによる薬剤性SIADHを疑った場合は、薬物中止で速やかな改善を期待しうる。しかし、薬剤性SIADH症例において、アミオダロン中止後の血中濃度の推移に関する報告はなく、改善に至る薬物動態の詳細は不明である。

アミオダロン治療中にSIADHを発症した報告は数少なく、まれな症例と考えられた。SIADHは重篤な中枢神経症状をきたす可能性があり、とくに高齢者ではアミオダロン投与中の電解質バランスにも十分留意する必要があると考えられた。

結 語

アミオダロンによる間質性肺炎に続発したSIADHの症例を経験した。SIADHの原因として、肺疾患による間接的影響、アミオダロンによる直接作用の2つが考えられた。

要 約

症例は87歳，男性．1996年より拡張型心筋症，洞機能不全症候群で加療中であった．2004年8月より発作性心房細動が出現し，心不全が増悪した．心房細動は電氣的除細動で洞調律に復したが，群抗不整脈薬では洞調律維持が困難であり，10月よりアミオダロン100 mgを投与され洞調律が維持されていた．2005年2月，息切れを主訴に外来受診し，胸部X線写真で右肺野に異常陰影を認め精査のため入院した．諸検査の結果，アミオダロンによる間質性肺炎と診断し同薬を中止した．しかし，入院10日目に低Na血症(114 mEq/l)が出現し，血液，尿所見から抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)と診断した．飲水制限でSIADHは改善を認めた．アミオダロン投与中のまれな合併症としてSIADHの出現に留意する必要がある．

J Cardiol 2006 Oct; 48(4): 215 - 219

文 献

- 1) Amiodarone Trial 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 randomized trials. *Lancet* 1997; **350**: 1417 - 1424
- 2) Podrid PJ: Amiodarone: Reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; **122**: 689 - 700
- 3) Martin WJ, Rosenow EC: Amiodarone pulmonary toxicity: Recognition and pathogenesis(Part1). *Chest* 1988; **93**: 1067 - 1075
- 4) 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
- 5) Ikegami H, Shiga T, Tsushima T, Nirei T, Kasanuki H: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by amiodarone: A report of two cases. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; **7**: 25 - 28
- 6) Aslam MK, Gnaim C, Kutnick J, Kowal RC, McGuire DK: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by amiodarone therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; **27**: 831 - 832
- 7) Patel GP, Kasir J: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone-induced hyponatremia associated with amiodarone. *Pharmacotherapy* 2002; **22**: 649 - 651
- 8) Odeh M, Schiff E, Oliven A: Hyponatremia during therapy with amiodarone. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 2599 - 2601
- 9) Robertson GL: Disorders of the neurohypophysis. *in* Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Ed. McGraw-Hill, 2001; pp 2052 - 2059
- 10) 加藤和三, 浦野英俊, 諏訪俊男: 塩酸 amiodarone の単回投与, 長期投与における薬物動態の検討. *基礎と臨床* 1993; **27**: 5261 - 5374