

# Detection of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity in Supine and Prone Positions - High-Resolution Computed Tomography study -

(仰臥位及び腹臥位高分解能 CT を用いたアミオダロンによる  
肺毒性の評価に関する研究)

## 学位論文内容の要旨

【目的】アミオダロンによる肺合併症(amiodarone induced pulmonary toxicity: APT)の発生頻度は1~13%とされ、時として致死的になることがあり、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。

アミオダロンの肺毒性は臨床的には自覚症状、胸部画像診断、呼吸機能検査、血液生化学所見により総合的に診断されているが、呼吸機能検査は患者の努力呼吸によって結果が変動し、血液検査は特異性にかけるため実際には判断が困難である場合が多く、ステロイド療法の効果やアミオダロン服用中止後の経過などから最終的に診断がつくことも珍しくはない。

この中で他覚的客観的な評価法として胸部画像診断があげられる。胸部画像診断ではかつて主流であった胸部 X 線写真では初期変化を捕らえることが難しく、通常の 5mm もしくは 10mm 厚の胸部 CT でさえ、初期像は捕らえにくいことがあり、1mm 厚の高分解能 CT (high resolution CT: 以後 HRCT)が微細な変化をとらえるのに有用とされている。また、胸部 CT では重力効果とよばれる下葉背側胸膜下の肺野濃度上昇域がしばしば認められることがあり、時に初期の間質性肺炎との鑑別が困難である。この場合、鑑別には腹臥位での撮像で再現性の有無の確認が有用である。

今回我々はアミオダロンの肺毒性に対する HRCT の有用性、特に仰臥位に加え、腹臥位での撮像を行う有用性について検討したので、報告する。また、本 HRCT 撮像法の再現性及び客観性についても他検査と比較検討した。【対象と方法】アミオダロン服用中の患者連続 23 例を対象とした prospective study である。患者 (男性 15 名、女性 8 名; 27 から 77 歳、平均年齢 58 歳) の原疾患の内訳は、虚血性心疾患 13 例、心筋症 9 例、大動脈弁置換後 1 例であった。

通常の 5mm 厚の胸部 CT に加えて、重力効果を除くため仰臥位に加えて腹臥位の HRCT を追加撮像した。服用前の baseline study の後、服用開始後一ヶ月の時点と、その後 3~4 ヶ月毎に follow up study を施行した。1 例を除く 22 例が、アミオダロン投与前に base

line study としての CT を撮像されており、服用後に新たに出現した病変に関する比較評価を行った。二名の放射線科専門医が間質性肺炎の有無を評価し、血液生化学データ (KL-6)、呼吸機能検査 (%DLCO) との関係と比較検討した。

アミオダロンは導入時に静注された一例を除き、経口投与されており、服用量は一日当たり 100 から 200mg と欧米に比較し低用量で、服用期間は 2 ヶ月から 64 ヶ月で平均 25 ヶ月であった。我々は独自に、1) %DLCO が服用後に 20%以上低下、2) KL-6 異常高値、3) HRCT で異常所見の出現、のうち二項目以上を満たすものを APT とする診断基準を置いた。KL-6 に関しては当院基準の 400U/ml 以上を高値とした。

【結果】対象 23 症例中、8 例 (35%) は通常の仰臥位 CT で異常を認めなかった。15 例(65%)は仰臥位 CT で間質性肺炎の存在を疑わせる所見を認め、うち 11 例では腹臥位で所見が消失し、偽陽性と診断された。残りの 4 例は腹臥位においても所見の再現性があり、肺の異常が確定できた。4 例全例が肺下葉の ground glass opacity (GGO)の所見を呈していた。CT で異常所見が確定された 4 例のうち 1 例は直ちに服用を中止し、follow-up CT で、間質性肺炎の改善を認めた。3 例は嚴重に経過観察中であるが、CT 所見の増悪や呼吸検査機能及び血液生化学検査値の悪化は見られていない。CT で異常所見が出現するまでの平均服用期間は 2~18 ヶ月 (平均 8 ヶ月) であった。KL-6 が高値、または%DLCO が 20%以上の低下を示した高リスク群患者 8 症例中 1 例のみが CT で新たな異常所見の出現を認めたため診断基準を満たし、APT と確定診断された。残り 7 例は CT で診断基準を満たさなかったため、APT ではないと診断し、安全に服用を継続することが可能であった。

CT で異常所見出現のない 19 例中、11 例で仰臥位の HRCT で下葉末梢に濃度上昇域を認め、肺病変を疑ったが、腹臥位 CT で再現性がないことが確認され APT ではなく生理的な重力効果であると判定できた。

【考察】APT の診断は、特異的な検査指標が確立されていないため困難であり、休薬が時として致命的な不整脈につながる事があるため、慎重に診断せざるを得ない。Vernhet らの報告によると、APT の HRCT 所見はコンソリデーション、GGO、reticulation、high-density opacities、胸膜肥厚、蜂窩肺、気管支壁の肥厚や気管支拡張があげられる。本研究では、経過中に肺病変が出現した 4 例全例において GGO が病変の主体であり、過去に報告されているアミオダロンの肺野への沈着を示す高濃度病変や線維化を反映した蜂窩肺形成・気管支拡張像は認めなかった。可逆的な早期での肺病変を検出できたため、高度な線維化所見には至らなかったと推察される。

%DLCO は患者の努力呼吸によって左右され、同一患者での偏差が大きく、また KL-6 は検査結果がでるまで数日を要し、緊急時に対応が遅れることと、本研究でも 5 例の偽陽性症例があったことから、いずれも確定診断に用いるには限界がある。CT は客観性および再現性に優れているが、従来の CT 検査法では、背側胸膜下に所見があった際に重力効果との鑑別がつかず、確定所見に至らない事があった。我々は従来行われている各検査を組み合わせ、かつ仰臥位及び腹臥位撮像で CT 診断の精度をあげ、独自の criteria を設定した。その結果、初期の可逆性の APT を診断することが可能であったと考えら

れる。

**【結論】** 仰臥位・腹臥位 HRCT の組み合わせは初期の APT 診断に有用である。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 西 村 正 治  
副 査 教 授 筒 井 裕 之  
副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

## Detection of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity in Supine and Prone Positions - High-Resolution Computed Tomography study -

(仰臥位及び腹臥位高分解能 CT を用いたアミオダロンによる  
肺毒性の評価に関する研究)

アミオダロンによる肺合併症(amiodarone induced pulmonary toxicity: APT)の発生頻度は約6%とされ、時として致死的になることがあり、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。アミオダロンの肺毒性は臨床的には自覚症状、胸部画像診断、呼吸機能検査、血液生化学所見により総合的に診断されているが、呼吸機能検査は患者の努力呼吸によって結果が変動し、血液検査は特異性にかけるため実際には判断が困難である場合が多く、ステロイド療法の効果やアミオダロン服用中止後の経過などから最終的に診断がつくことも珍しくはない。

この中で他覚的客観的な評価法として胸部画像診断があげられる。胸部画像診断ではかつて主流であった胸部X線写真では初期変化を捕らえることが難しく、通常の5mmもしくは10mm厚の胸部CTでさえ、初期像は捕らえにくいことがあり、1mm厚の高分解能CT (high resolution CT: 以後HRCT)が微細な変化をとらえるのに有用とされている。また、胸部CTでは重力効果とよばれる下葉背側胸膜下の肺野濃度上昇域がしばしば認められることがあり、時に初期の間質性肺炎との鑑別が困難である。この場合、鑑別には腹臥位での撮像で再現性の有無の確認が有用である。

今回我々はアミオダロンの肺毒性に対するHRCTの有用性、特に仰臥位に加え、腹臥位での撮像を行う有用性について検討したので、報告する。また、呼吸機能検査やKL-6などの従来使用されていた評価法とHRCTとの組み合わせによる新評価法の診断能を検討した。アミオダロン服用中の患者連続23例を対象としたprospective studyである。患者(男性15名、女性8名;27から77歳、平均年齢58歳)の原疾患の内訳は、虚血性心疾患13例、心筋症9例、大動脈弁置換後1例であった。

通常の5mm厚の胸部CTに加えて、重力効果を除くため仰臥位に加えて腹臥位のHRCTを追加撮像した。服用前のbaseline studyの後、服用開始後1ヶ月の時点と、その後3~4ヶ月毎にfollow up studyを施行した。放射線科専門医がCTを評価し、血液生化学データ(KL-6)、呼吸機能検査(%DLCO)との関係を比較検討した。

アミオダロンは導入時に静注された一例を除き、経口投与されており、服用量は一日当たり100

から 200mg と欧米に比較し低用量で、服用期間は 2 ヶ月から 64 ヶ月で平均 25 ヶ月であった。我々は独自に、1) HRCT で異常所見の出現、かつ 2) %DLCO が服用後に 15%以上低下、または 3) KL-6 異常高値のどちらかが見られた場合に APT とする診断基準を置いた。KL-6 に関しては当院基準の 400U/ml 以上を高値とした。

対象症例 23 例中、4 例が腹臥位でも消失しない ground glass opacity (GGO) を認めた。残り 19 例中 11 例では仰臥位で胸膜下に見られた濃度上昇域は腹臥位で所見が消失し、偽陽性と診断できた。CT で異常所見が確定された 4 例のうち 2 例は、KL-6 の異常と %DLCO の低下があり、診断基準を満たすため直ちに服用を中止し、follow-up CT で、間質性肺炎の改善を認めた。2 例は嚴重に経過観察中であるが、CT 所見の増悪や呼吸検査機能及び血液生化学検査値の悪化は見られていない。KL-6 が高値、または %DLCO が 15%以上の低下を示した高リスク群患者 10 症例中 2 例のみが CT で新たな異常所見の出現を認めたため診断基準を満たし、APT と確定診断された。残り 8 例は CT で診断基準を満たさなかったため、APT ではないと診断し、安全に服用を継続することが可能であった。APT の診断は、特異的な検査指標が確立されていないため困難であり、休業が時として致命的な不整脈につながる事があるため、慎重に診断せざるを得ない。Vernhet らの報告によると、APT の HRCT 所見はコンソリデーション、GGO、reticulation、high-density opacities、胸膜肥厚、蜂窩肺、気管支壁の肥厚や気管支拡張があげられる。本研究では、経過中に肺病変が出現した 4 例全例で GGO が病変の主体であり、過去に報告されているアミオダロンの肺野への沈着を示す高濃度病変や線維化を反映した蜂窩肺形成・気管支拡張像は認めなかった。可逆的な早期での肺病変を検出できたため、高度な線維化所見には至らなかったと推察される。我々は従来行われている各検査を組み合わせ、かつ仰臥位及び腹臥位撮像で CT 診断の精度をあげ、独自の criteria を設定した。その結果、初期の可逆性の APT を診断することが可能であると考えられた。

審査にあたり、副査の筒井教授から、血液生化学検査 (KL-6) と呼吸機能検査及び HRCT の組み合わせによる新評価方法、フォローアップにおける CT の撮像時期について、副査の宮坂教授から、肺 CT で背側胸膜下に認められる重力効果の病態について質問がなされた。次いで主査の西村教授からアミオダロンによる肺副作用の発生時期および欧米と日本の発生頻度の差異について、又他の血液生化学マーカーである SP-D を KL-6 と併用することで検出能があがるのではないかと質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づいて、あるいは文献的知識により、概ね適切な回答を行った。

この論文はアミオダロンの肺障害の評価に腹臥位の HRCT を応用した初めての報告であり、アミオダロンの肺障害を初期の段階で的確に検出できる可能性を示した点が高く評価され、今後臨床応用されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。