

アミオダロン (Amiodarone) 肺障害の超微形態学的検討

An Ultrastructural Study of Amiodarone-Associated Pulmonary Injury

瀬野尾 章, 岩瀬 彰彦*, 齊藤 隆明**, 儘田 明央***, 渡邊 孝平***, 岡田 公美***,
下柿元 雄介***, 羽山 忠良***

*順天堂大学附属順天堂東京江東高齢者医療センター, 呼吸器内科

**千葉西総合病院, 病理

***BML病理・細胞診センター

要 約

アミオダロン (Amiodarone) はVaughan-Williamsの分類でクラスⅢの薬理作用を持つ治療効果の優れた抗不整脈薬であり, 重篤な心室細動や心室頻拍, 肥大型心筋症に伴う心房細動などの治療, コントロールに用いられている。しかしながら, アミオダロンは優れた治療効果を持つ反面, 半減期が長く, 肺, 甲状腺, 肝, 消化管, 眼, 皮膚そして神経系への副作用の発現がみられることがあり, 使用が制限されている。今回, 我々はアミオダロンによる薬剤性間質性肺炎の一例を組織学的ならびに超微形態的に検討し, 肺胞内に浸潤したfoamy cellsの細胞質内に電子密度の高いmultilamellar構造を示す封入体を観察し, この構造がアミオダロン肺障害に特異的であり, 電顕診断に有用であることを報告する。

キーワード: 抗不整脈薬, アミオダロン, 肺障害, 封入体, 超微形態

はじめに

アミオダロン (Amiodarone) は当初, 冠動脈拡張薬, 抗狭心症薬として合成されたbenzofuran誘導体¹⁾, その後, 抗不整脈作用薬としての実験的報告がなされ, 心筋組織における電気生理学的な作用機序についても報告され²⁾, 臨床応用でもアミオダロンが強力な抗不整脈作用を有することが示唆された³⁾。最近では, アミオダロン (Amiodarone) はVaughan - Williams分類でクラスⅢの薬理作用を持つ治療効果の優れた抗不整脈薬として, 重篤な心室細動や心室頻拍, 肥大型心筋症に伴う心房細動などの治療, コントロールに用いられている。この様に, 頻脈性不整脈のコントロールに対する治療効果が期待される一方で, 肺, 甲状腺, 肝, 消化管, 眼, 皮膚そして神経系への副作用の発現がみられることがあり, 使用が制限されることが多い⁴⁾。具体的には, 頻度は極めて稀ではあるがアミオダロンの角膜沈着による視力障害, 甲状腺ホルモン代謝に異常を来す可能性など, さらに

致死性の副作用として間質性肺炎と肺線維症があり, その頻度は1.4%から17%と報告者によりまちまちであるが, 詳細な報告によると1年で8%, 5年で5%に発生し, 投与量が経年的に減少傾向にあるが肺病変の発生頻度はほぼ一定で, 若年者より高齢者に多くみられる傾向があると言われている⁶⁾。アミオダロンの肺障害の機序に関しては直接的な毒性または炎症反応を介する間接的な機序が考えられており, 直接的な反応として, surfactant protein (SP) の分解を阻害し, lysosomal enzymesの放出を増加させ, lysosomal enzymesにより肺障害がもたらされると考えられている⁷⁾。また炎症反応による間接的な肺障害の機序については明確ではないが, アミオダロンは肺natural killer cellを活性化し肺胞マクロファージからのcytokinesの分泌を変化させるなど, 免疫系を介した肺障害モデルが考えられている^{8, 9)}。このアミオダロン肺障害の形態学的検討では, 肺胞中隔の慢性炎症細胞浸潤を伴う線維性肥厚 (間質性肺炎像) を呈し, 肺胞内には多数のfoamy alveolar macrophagesの

浸潤を伴うことが特徴的所見とされている¹⁰⁾。さらに電子顕微鏡的検索では、foamy alveolar macrophagesの細胞質内に電子密度の高い均質ないし多層構造を示すinclusion bodyがアミオダロン肺障害に出現する特徴的構造であると報告されている^{11, 12)}。今回、アミオダロン肺障害が疑われた症例を電子顕微鏡的に検討し、肺胞内のfoamy cellsの細胞質内にアミオダロン肺障害に特徴的とされるinclusion bodiesを観察したので、その超微形態所見に考察を加え報告する。

症例と検索方法

症例は73歳男性で、抗不整脈薬アミオダロンの使用歴からアミオダロン肺障害の可能性が示唆され、剖検材料（肺）から組織学的検索と同時に超微形態学的検索がなされた。電顕材料は2.5% glutaraldehydeで前固定後、1% osmium tetroxideで後固定し、ethanolで脱水後にepoxy resinに包埋・重合させた。超薄切片は通常の電子染色を施し、透過電子顕微鏡（H7500, Hitachi）にて観察した。

結果

組織学的検索では、肺胞の虚脱と肺胞中隔の広範な線維化が認められ、軽度のリンパ球浸潤を伴っていた（図1）。残存している肺胞では、肺胞上皮の立方化（腺様化生）が明らかで、肺胞内には、好中球、リンパ球などの炎症細胞浸潤に加え、類円形の明るい核と泡沫状の胞体を持つ、多数のfoamy cellsの浸潤が認められた（図2）。この病理組織像はidiopathic interstitial pneumonia (IIP)、特発性間質性肺炎に一致するものであった。

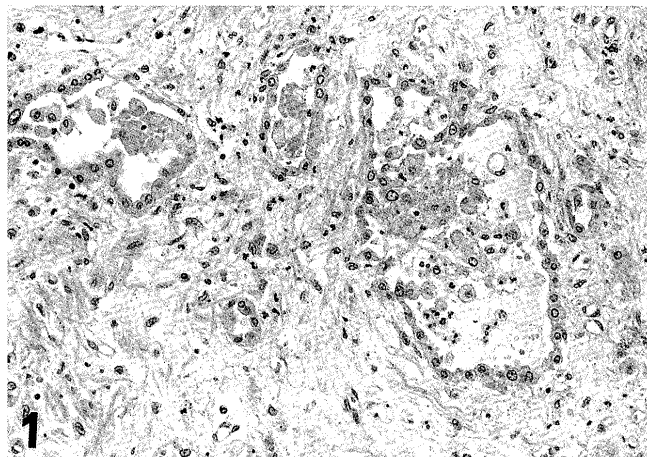


図1 肺胞中隔の線維性肥厚とリンパ球浸潤、2型肺胞上皮の立方化（腺様化生）が明瞭である

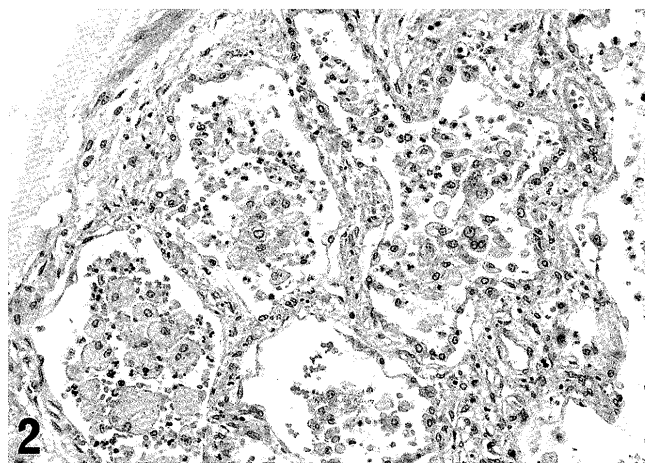


図2 肺胞内に大型のfoamy cellsが多数見られ、小型の炎症細胞も混在している

電子顕微鏡的検索では、肺胞壁を構成する立方化した上皮は細胞質内にosmiophilic lamellar bodiesを持ち、隣接する細胞間にはdesmosomesを持ち、2型上皮の特徴を表わしていた。肺胞内のfoamy cellsは核輪郭の不正に乏しい類円形の核を持ち、大型の細胞質内には電子密度の低い小型球形の脂肪滴、針状のコレステリン結晶の他に、電子密度の高い直径2-3ミクロンの不定形物質（封入体）を有する細胞（図3）として観察された。この不定形物質は周辺部分の電子密度が高く、中心部分は電子密度の異なる部位が混在してみられ（図4）、高倍率像では幅約2-3nmの膜構造が約4-5nm間隔で規則的に配列するミエリン様構造を呈していた（図5）。その他、肺胞内には肺胞2型上皮に認めるosmiophilic lamellar bodiesを多数有する剥離細胞と考えられる細胞（図6）が認められたが、2型肺胞上皮の特徴である細胞接装置やmicrovilliは認められなかった。さらに多数の電子密度の高いhemosiderin顆粒を持つmacrophage（図7）なども少数ながら認められた。

考察

間質性肺炎は重篤な呼吸障害をもたらす進行性・難治性疾患であり、その原因は様々で、ウイルス感染、薬剤、放射線、レスピレーター（O₂中毒）、膠原病などが原因となることは一般的に知られている。しかしながら、特定のウイルス感染（サイトメガロウイルス感染など光学顕微鏡で同定可能なもの）による場合を除いて、間質性肺炎の原因を直接的に証明することは困難である場合が多く、臨床情報から類推されるのがほとんどである。アミオダロンの肺障害に関しては、もちろん臨床情報から類推することができるが、光顕、電顕検索によりアミオダロン

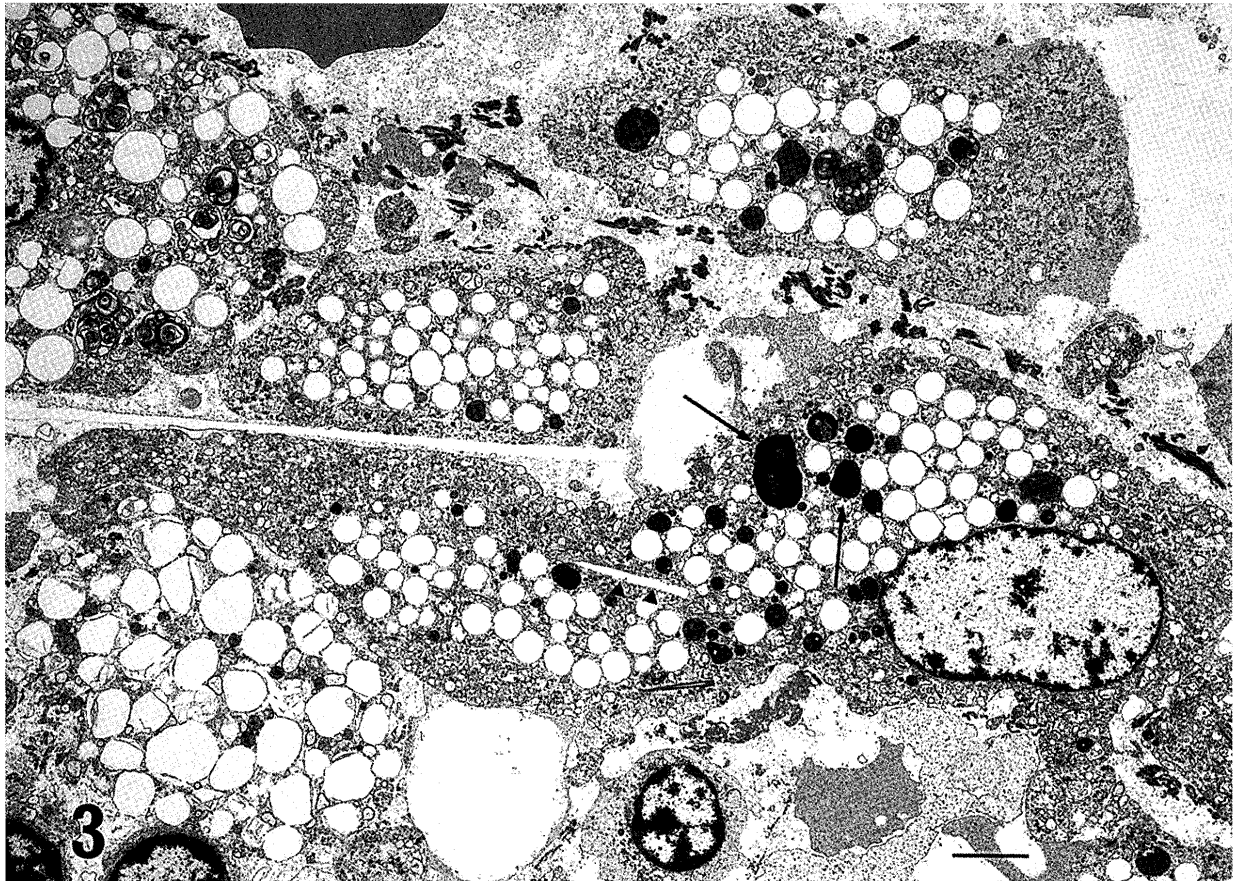


図3 肺胞内のfoamy cellsの電顕像。電子密度の低い小型の脂肪滴、コレステリン結晶（矢頭）の他に、電子密度の高い不定形物質（矢印、アミオダロン封入体）も散見される Bar=3microns

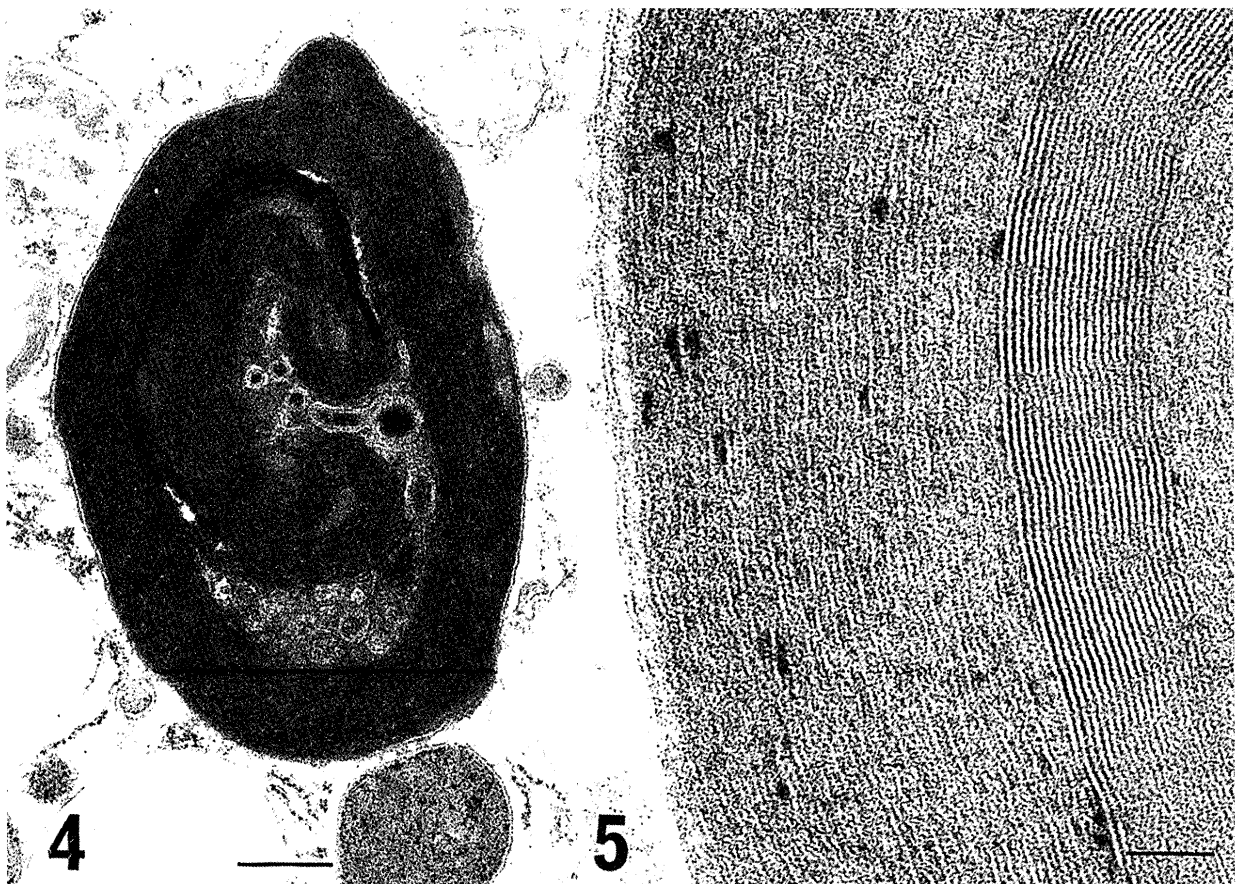


図4 アミオダロン封入体の高倍率像。封入体の周辺部は均質な高電子密度物質、中心部は様々な電子密度物質からなる Bar=500nm

図5 アミオダロン封入体の超高倍率像、multilamellar structureが明瞭である Bar=50nm

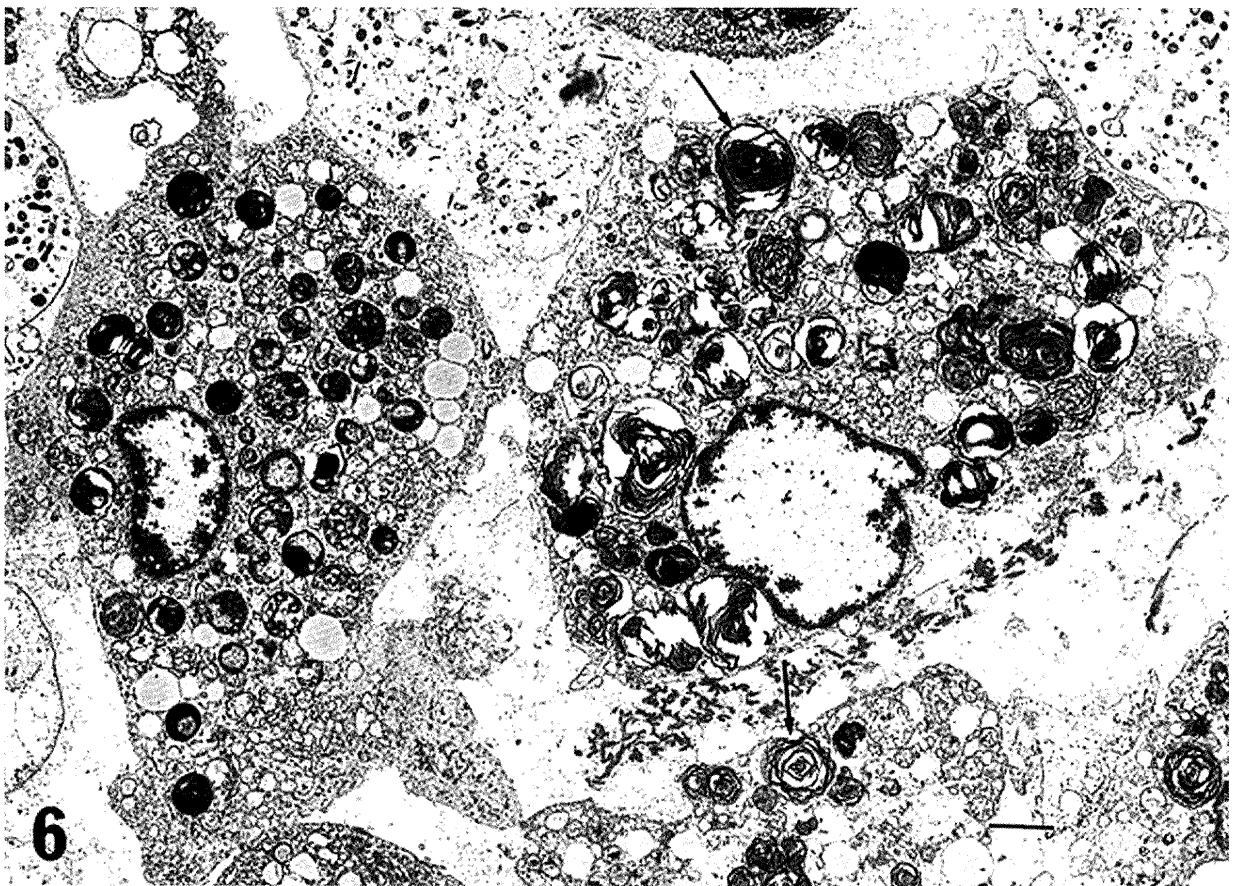


図6 細胞質内にosmiophilic lamellar bodies (矢印) を持つ, 2型細胞由来と考えられる剥離細胞 Bar=2microns

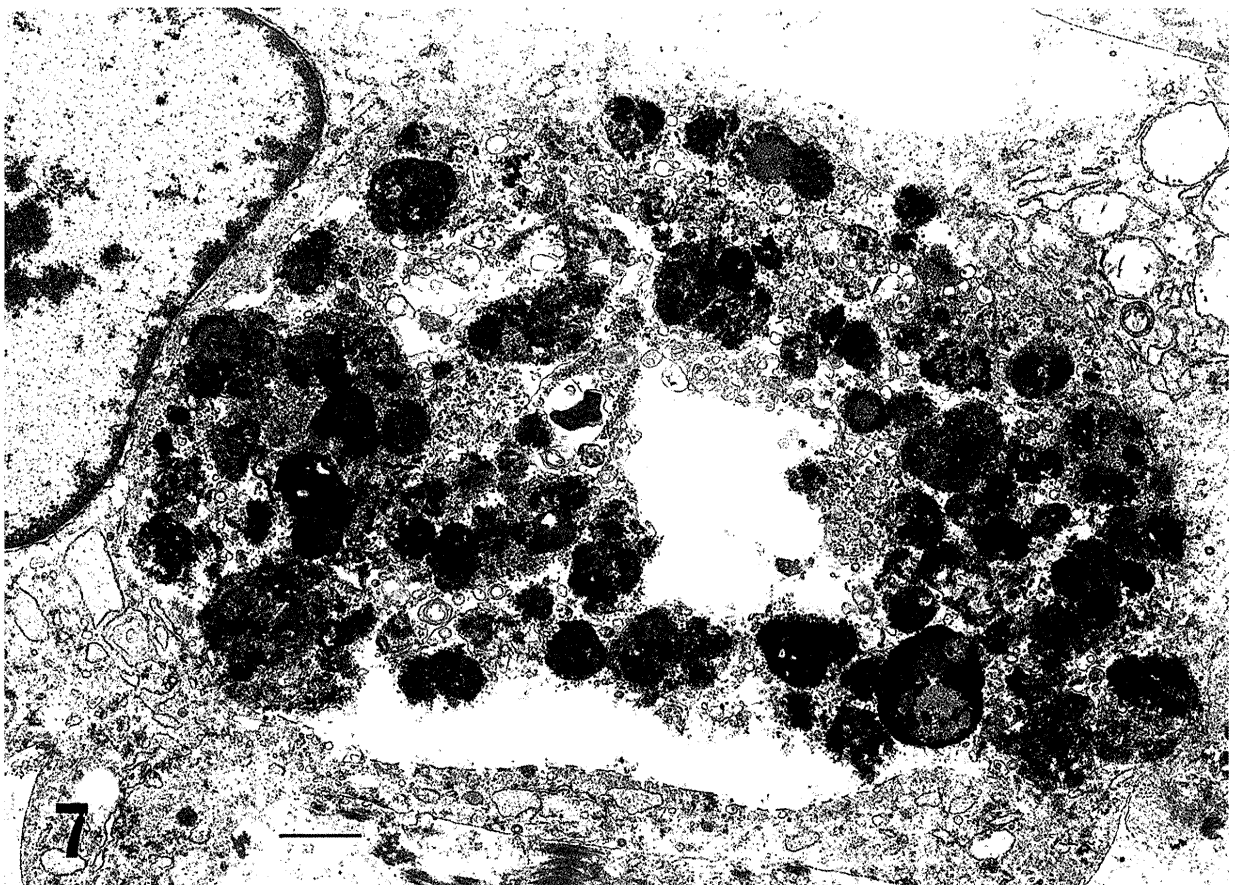


図7 肺泡マクロファージの細胞質内に蓄積した微細顆粒状のhemosiderin顆粒 Bar=1micron

による間質性肺炎と確定診断できる数少ない薬剤性間質性肺炎の例であろう。つまりアミオダロン肺障害に特徴的な超微形態所見として肺胞内のfoamy cellsの細胞質内にmultilamellar inclusionsが認められることが報告されている^{11, 12)}。今回の検索でも同様の構造が確認され(図3, 4), 既知の構造とは明らかにその超微形態が異なっていた。つまり2型肺胞上皮にみられるosmiophilic lamellar bodyは直径1-2ミクロンの球形で膜様構造がミエリン状に配列している(図6)が, アミオダロンの封入体は直径2-3ミクロンの不定形で, 弱拡大では均質にみられ, 強拡大でlamellar構造が確認できる(図4, 5)。また肺胞内出血後に肺胞マクロファージにみられるhemosiderin顆粒(図7)は, フェリチンの微細顆粒の集合体で微細顆粒状または均質にみられる。図には示さなかったが, lipofuscin顆粒は様々な電子密度の脂肪滴が認められ, アミオダロンの封入体とは明らかに鑑別できる。この様に, 電顕検索によりアミオダロン肺障害の確定診断が可能であり, 肺障害の原因究明に電顕検索の有用性が示された。

アミオダロンの肺障害の機序に関しては多くの報告があるが^{4, 7-9)}, アミオダロンはlysosomal phospholipase Aの強力な抑制剤であり, 肺surfactantを構成するphospholipidのdegradationを傷害し, 肺胞内や肺胞壁にsurfactant成分が蓄積し, これがアミオダロンの封入体の成因に関与するのではないかと考えられ, 一方, lysosomal enzymeの組織内への放出は増加し, 肺組織の障害に重要な役割を果たすと考えられている⁷⁾。また炎症による肺障害も考えられており, 各種のcytokine放出とアミオダロン投与との関連も報告されている^{8, 9)}。アミオダロン肺障害の機序を解明し, 有効な治療法の発見の糸口を探るため, あるいはアミオダロンの副作用発現を抑制するためには, 今後, 肺生検材料の電顕的な検索も重要であると考えられる。

引用文献

- 1) Charlier, R., Deltou, G. et al.: Recherches dans la series des Benzfurannes. VII. Etude pharmacologique preliminaire du butyl-2 (diiodo-3, 5-BN-diethylamioethoxy-4 benzo- yl) -3 benzfuranne. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 139: 255- 262, 1962.
- 2) Singh BN, Vaughan-Williams EM: The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug on cardiac muscle. Br. J. Pharmacol., 39: 657-667, 1970.
- 3) Rosenbaum, M.B., Chiale, P.A. et al.: Control of tachyarrhythmias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. Am. J. Cardiol. 34: 215-233, 1974.
- 4) Kennedy, J.L.: Clinical aspects of amiodarone pulmonary toxicity. Clin Chest Med., 11: 119-129, 1990.
- 5) Burger, A., Dinichert, D. et al.: Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, thyroxin and thyrotropin. J. Clin. Invest. 58: 255-259, 1976.
- 6) Herre, J.M., Sauve, M.J., et al.: Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol., 13: 442-449, 1989.
- 7) Baritussio, A., Marzini, S. et al.: Amiodarone inhibits lung degradation of SP-A and perturbs the distribution of lysosomal enzymes. Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol., 282: 1189-1199, 2001.
- 8) Karpel, J.P., Mitsudo, S., et al.: Natural killer cell activity in a rat model of amiodarone-induced interstitial lung disease. Chest, 99: 230-234, 1991.
- 9) Reasor MJ and Kacew S.: An evaluation of possible mechanisms underlying amiodarone-induced pulmonary toxicity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 212: 297-304, 1996.
- 10) Burger, C.D.: Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. Chest. 123: 646-651, 2003.
- 11) Reiffel, J.A., Estes, N.A. et al.: A consensus report on antiarrhythmic drug use. Clin. Cardiol, 17: 103-116, 1994.
- 12) Dean, P.J., Grosshart, K.D. et al: Amiodarone-associated pulmonary toxicity: a clinical and pathologic study of eleven cases. Am. J. Clin. Pathol., 87: 7-13, 1987.

An Ultrastructural Study of Amiodarone-Associated Pulmonary Injury

Akira Senoo, *Akihiko Iwase, **Takaaki Saito, ***Akio Mamada, ***Kohei Watanabe,
***Kumi Okada, ***Yusuke Shimokakimoto, ***Tadayoshi Hayama

*Division of Respiratory Medicine, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center

**Division of Pathology, Chiba-nishi General Hospital

***Pathology and Cytology Center, BML

Abstract

Amiodarone with class III antiarrhythmic activity in the classification of Vaughan-Williams is widely used for the treatment and control of ventricular fibrillation, ventricular tachycardia and atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy etc. Although the therapeutic efficacy of amiodarone is well established, its use is limited by adverse effects concerning the lungs, thyroid gland, liver, gastrointestinal tract, eyes, skins, and nervous system. We examined a case of amiodarone-associated interstitial pneumonia by light and electron microscopy, and observed electron dense multilamellar inclusion bodies in the cytoplasm of infiltrated foamy cells to the alveolus as a characteristic structure of amiodarene-associated pulmonary injury. This finding may be valuable as a useful tool for diagnostic electron microscopy.

Keywords: Antiarrhythmic drug, Amiodarone, Pulmonary injury, Inclusion body, Ultrastructure