

症例報告

アミオダロンが原因と考えられた肝硬変の1例

辻 亮多, 川崎達也, 加藤武晴*, 小谷知也*, 神谷匡昭, 長尾泰孝**

松下記念病院 循環器内科

*松下記念病院 放射線科

**松下記念病院 消化器内科

要旨：抗不整脈薬アミオダロンは器質的心疾患を伴う不整脈の治療に有用であるが、多様な心外副作用があり注意を要する。今回、アミオダロンを内服中に肝硬変を発症した75歳女性を経験したので報告する。症候性の高度大動脈弁狭窄症に対して2年半前に他院で機械弁を用いた大動脈弁置換術を受けた。その周術期に発作性心房細動が出現したため以後アミオダロンを内服していた。ワルファリン1mgでプロトロンビン時間の国際標準比(international normalized ratio, INR)は2.0~3.5に安定していた。2週間ほど前から皮下出血を自覚し経時的に全身に広がった。肝胆道系酵素は上昇し、プロトロンビン時間のINRは6.68まで延長していた。肝機能障害の原因検索を行ったがウイルス性や自己免疫性、代謝性は否定的で、アミオダロンによる薬剤性が疑われた。アミオダロンの中止とワルファリンの容量調整でINRは安定したが、肝機能および腎機能の悪化により死亡した。剖検の承諾を得ることはできなかった。本例では元々存在した非アルコール性脂肪性肝疾患がアミオダロンにより促進され最終的に肝硬変に至った可能性が推察された。

キーワード：アミオダロン, 肝硬変, 非アルコール性脂肪性肝疾患, ワルファリン

はじめに

抗不整脈薬アミオダロンは器質的心疾患を伴う心房細動や致死性不整脈の抑制に対して多くのエビデンスを有している¹⁾。一方で極めて長い半減期や多様な心外副作用など通常の抗不整脈薬とは異なる一面があるため、アミオダロンの導入には常に注意を要する²⁾。今回、非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)がアミオダロンにより促進され最終的に肝硬変に至ったと考えられる症例を経験したので報告する。

症 例

症 例：75歳, 女性.

2015年3月31日受付

連絡先：〒570-8540

守口市外島町5-55

松下記念病院

循環器内科(辻 亮多)

Email: tsujiri1227@gmail.com

主 訴：全身の皮下出血, 下腿浮腫.

既往歴：NAFLD, 骨髄異形成症候群, 神経因性膀胱, 高血圧症.

家族歴：心疾患なし, 突然死なし.

生活歴：喫煙なし, 飲酒なし, アレルギーなし.

現病歴：動脈硬化性の高度大動脈弁狭窄症に対して2年半前に他院で機械弁を用いた大動脈弁置換術を受けた。周術期に発作性心房細動が出現したためアミオダロンおよびアテノロールの内服が開始された。その他の術後経過に問題はなく、退院後は当院循環器内科で内服加療を継続していた。血行動態は安定していたためアテノロールは早期に中止された。心房細動の再発は記録されなかったが、アミオダロンは継続されていた。少量のワルファリン(1mg/日)でプロトロンビン時間の国際標準比(international normalized ratio, INR)は2.0~3.5であった。今回の受診2週間ほど前から皮下出血と下腿浮腫を自覚していた。皮下出血は経時的に増悪し倦怠感を伴うようになったが、

医療機関を受診しなかった。予約診察日に受診した時には皮下出血は全身に広がっていた。精査加療目的で同日、循環器内科に入院した。

内服薬：ワルファリン1mg/日，アミオダロン200mg/日(積算服用量は約18g)，アゾセミド30mg/日，クエン酸第一鉄100mg/日，エソメプラゾール20mg/日，レバピミド200mg/日，ウラピジル60mg/日。上記に加えて5年ほど前から3種類の健康食品を服用していた。

身体所見：意識清明で、身長147cm、体重51.3kg、ボディマス(BMI)指数23.7、血圧105/45mmHg、脈拍57回/分・整、酸素飽和度97%(室内気)、体温36.1度であった。左殿部から左下腿にかけて広範な皮下出血を認めた(図1)。左前胸部や左上肢、右腋窩などにも皮下出血が散在していた。頸静脈に軽度の怒張を認めた。心音のI音は減弱しII音は金属音でIII音が存在した。胸骨左縁第3肋間を中心に2度の駆出性収縮期雑音を聴取した。呼吸音は清であった。腹部は平坦・軟で、右季肋部に肝臓を1横指触知した。両側下腿に中等度の浮腫を認めた。

心電図：正常洞調律で心拍数は58回/分、軸は41度であった。不完全右脚ブロックと胸部誘導のV2からV6で平低T波を認めた。

胸部X線写真：心胸郭比は52%で胸水の貯留はなかった。両肺野にうっ血像や浸潤影、腫瘍影は認められなかった。胸骨正中部のワイヤーや心臓機械弁など大動脈弁置換術後に合致する所見は以前と変わらなかった。

血液検査：汎血球減少を認めたが以前の値と著変はなかった(表1)。肝胆道系酵素は上昇し、プロトロンビン時間のINRは6.68まで延長していた。脳性ナトリウム利尿ペプチドは184.3pg/mL(基準値、18.4以下)で以前の値と著変はなかった。追加検査した血中アンモニアは57 μ g/dL(基準値、20-90)であった。なおアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)とアラニントランスアミナーゼ(ALT)は開心術前から1年半後は正常範囲から各々50-100U/Lと30-100U/Lと変動し、今回の入院前1年間は100-150U/Lと70-100U/Lを推移していた。

心エコー図検査：左室壁運動に異常は認めず、左室駆出率は72%であった。大動脈弁機械弁に機能性逆流があり、三尖弁逆流から推定した右室



図1 入院時の左下肢所見

大腿部を中心に広範な皮下出血を認める。

収縮期圧は45~50mmHgであったが、これらの所見は以前の検査結果と同様であった。中等度の僧帽弁逆流があり左房の前後径は57mmに拡大していた。左室流入血流のパルスドプラ解析(E/A=1.84)および心室中隔の組織ドプラ解析(E/e'=26.2)より拡張機能障害が疑われた。

腹部コンピュータ断層撮影(computed tomography, CT)：肝臓のCT値がびまん性に著明に上昇していた(図2)。多量の腹水が貯溜し、肝臓内には再生結節と考えられる多数の結節を認め肝硬変が疑われた。一方、6年前および2年半前に施行されたCTではNAFLDのため肝実質の濃度はむしろ低下していた。

入院後経過：INRの延長に強く影響したと考えられるワルファリンとアミオダロンを中止した。クエン酸第一鉄を除き入院前1年間に新たに追加された薬剤はなかったが、クエン酸第一鉄とレバピミド、3種類の健康食品も中止した。心臓機械弁に関連する血栓症のリスクを考慮してワルファリンの中和は行わなかった。しかし翌日にINRが7.74まで延長したためメナテトレノン注射液20mgの投与を行った。その後にINRは2.31まで低下した。皮下出血はあったが活動性はないと考え、ワルファリン0.5mgの内服を再開した。INRは1.75まで低下したが、その後は経時的に上昇し2台前半に安定した。後日判明した入院時のアミオダロンの血中濃度は1,267ng/mL(基準値、500~1,000)、N-モノデスエチルアミオダロンの血中濃度は1,409ng/mL、両者の合計は2,676ng/mL(基準値、2,500未満)であった。

肝硬変の原因検索のため諸検査を行ったが、IgM-HAやHBs抗原・抗体、HCV抗体はいずれも陰性であった。抗ミトコンドリア抗体(20倍)や抗

表 1 血液検査所見(入院時)

血算		(基準値)			(基準値)
WBC	2,100 / μ L	(4,000-9,000)	UA	3.1 mg/dL	(2.9-7.2)
RBC	226 $\times 10^4$ / μ L	(400-550 $\times 10^4$)	AMY	46 U/L	(37-125)
Hb	8.8 g/dL	(13.0-18.0)	CK	222 U/L	(≤ 175)
PLT	6 $\times 10^4$ / μ L	(15-42 $\times 10^4$)	T-chol	98 mg/dL	(150-219)
生化学			FBS	74 mg/dL	(70-109)
T-bil	3.8 mg/dL	(≤ 1.2)	eGFR	47.8 mL/min/1.73m ²	(≥ 60)
D-bil	2.0 mg/dL	(≤ 0.3)	凝固		
AST	154 U/L	(≤ 35)	PT	78.5 s	(11.0-14.0)
ALT	64 U/L	(≤ 40)	PT%	5 %	(70-120)
LDH	665 U/L	(110-220)	PT-INR	6.68	
ALP	530 U/L	(1-340)	APTT	71.7 s	(28.0-38.0)
GGT	460 U/L	(≤ 90)	Fibrinogen	143 mg/dL	(150-450)
TP	5.2 g/dL	(6.7-8.8)	血清		
ALB	3.0 g/dL	(≥ 4.0)	CRP	1.44 mg/dL	(≤ 0.25)
Na	139 mEq/L	(135-147)	BNP	184.3 pg/mL	(≤ 18.4)
K	3.4 mEq/L	(3.6-5.0)	IgG	1,165 mg/dL	(870-1,700)
Cl	103 mEq/L	(100-110)	IgA	151 mg/dL	(110-410)
BUN	10 mg/dL	(8-20)	IgM	207 mg/dL	(46-260)
CRE	0.88 mg/dL	(0.66-1.07)			

BNP, 脳性ナトリウム利尿ペプチド

DNA抗体(2IU/mL), 抗核抗体(40倍, speckled type), 血清銅(117 μ g/dL), 抗LKM-1抗体(5未満), 血清セルロプラスミン(30mg/dL)にも特記すべき異常所見はなかった。フェリチンは208ng/mL(正常, 3.6~114)で軽度上昇していたが, 肝臓磁気共鳴像でヘモクロマトーシスを積極的に示唆する所見はなかった。凝固線溶系は安定していたが, 経時的に肝機能および腎機能が悪化し, 入院48日後に死亡した。剖検の承諾を得ることはできなかった。

考 察

本症例は心臓機械弁および発作性心房細動に対してワルファリンやアミオダロンなどを内服していた。血行動態は安定していたが, 肝機能の悪化に伴いINR値が著明に延長し広範な皮下出血を生

じた。ワルファリンの内服中は肝機能障害の進行に気づきにくいことがあるが, 本例の腹部CTやINR値の推移はNAFLDが比較的急速に肝硬変へ進行したことを示唆する。急激な増悪の原因検索を行ったがウイルス性や自己免疫性, 代謝性は否定的で, 最終的に薬剤性が疑われた。CTで肝臓の形態が変化した間に追加された定期薬はアミオダロンとアテノロールの2剤である。アテノロールは早期に中止されていることを考慮すると, 本症例における肝硬変発症の原因薬としてアミオダロンが強く疑われた。

アミオダロンの薬理動態や薬理作用は極めて特徴的である。脂溶性が非常に高く, 脂肪組織や骨髄, 肝臓など全身に広く分布する³⁾。ヨードを含有しているため蓄積すると単純CTで実質の高濃度として描出される。経口投与時の最高血中濃度到達時間は約4.5時間と比較的遅く, 生物学的利

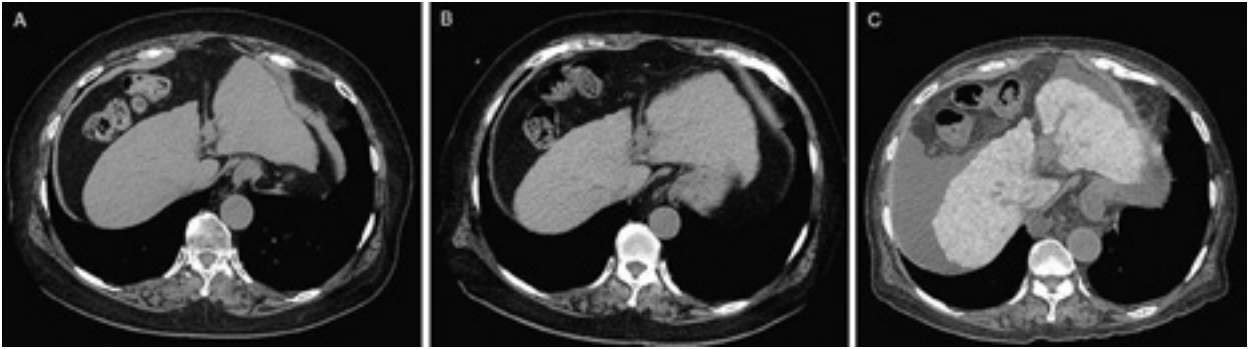


図2 単純CTの経時的変化

6年前(A)や2年半前(B)では肝実質のCT値は肝静脈と同程度で低下していたが、今回の入院時(C)には肝臓のCT値が慢性に上昇している。肝臓内には多数の再生結節があり肝硬変と考えられた。腹水も出現している。

用率は35%から65%である⁴⁾。肝臓で代謝され胆汁から排泄されるため腎機能に応じた容量調整は不要であるが、その半減期は17日から104日と長く個人差も大きい^{4,5)}。アミオダロンの投与時には多彩な心外副作用にも注意を払う必要がある。最も重篤な心外副作用は肺毒性で、発現頻度は5%程度で投与6～12カ月後に発症することが多く、死亡率は5～10%である^{6,7)}。その他として、各々10%程度に生じる甲状腺機能亢進症あるいは甲状腺機能低下症に加えて、角膜沈着や視覚障害、肝障害、消化器障害、神経障害、皮膚障害などが知られている²⁾。

本例のように器質的心疾患を有する心房細動の洞調律維持には、アミオダロンの他に、ベプリジルやソタロール、アプリンジンを検討する必要がある¹⁾。しかしベプリジルはQT延長から致死性不整脈を惹起する頻度が稀ではなく⁸⁾、ソタロールは心房細動に対する保険適応を有していない。一方、アプリンジンは単独で持続性心房細動を停止させ⁹⁾、ベプリジルの心房細動の停止効果も補強する¹⁰⁾ことが報告されているが、第一選択として推奨するだけのエビデンスは蓄積されていない¹¹⁾。器質的心疾患を有する心房細動に対するアミオダロンの有用性^{12,13)}や予後改善効果¹⁴⁾を考慮すると、本例に対するアミオダロンの処方とは適切な判断であったと考えられる。なお入院時のアミオダロン濃度が基準値を少し上回っていたが、肝機能障害による代謝低下が与えた影響は不明である。

アミオダロンによる肝酵素の上昇は8～20%の症例で認めるがその多くは一過性で、肝炎に至

る症例は1%未満であることが報告されている²⁾。一方で、アミオダロンは非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)を惹き起こす薬剤として知られている¹⁵⁾。NASH発症の成因としては肥満などによる脂肪沈着(first hit)があり、それに酸化ストレスなど(second hit)が生じて発症するtwo-hit theoryがよく知られている¹⁶⁾。その機序は完全には解明されていないが、ミトコンドリア内に蓄積したアミオダロンがベータ酸化を阻害して脂肪変性を惹起すると考えられている¹⁷⁾。さらにアミオダロンは酸化的リン酸化も阻害して脂質過酸化の原因になる活性酸素種の産生を助長する¹⁵⁾。本例ではCTおよびASTやALTの経時的変化から、潜在的に存在したNAFLDにアミオダロンがsecond hitとして作用しNASHとなり最終的に肝硬変に至った可能性が推察された。なおNAFLDのfirst hitとして肥満や糖尿病などが報告されている¹⁸⁾。本例には糖尿病や肥満はなかったが、CTでは内臓脂肪が目立った。

Hussainら¹⁹⁾は1970年から2012年にかけての系統的調査を行い、アミオダロンに関連した肝硬変を発症した37例を報告している。全例の平均年齢は70歳(49歳～85歳)で、男性21例・女性16例、アミオダロンの積算服用量は平均441g(最小4g～最大1,314g)、服用期間は平均4.2年(最短2カ月～最長15年)であった。本症例の積算服用量は約18g、服薬期間は約2.5年でいずれも平均より低値であった。肝硬変と診断5カ月後の予後が30例で確認できたが、そのうち18例が死亡していた。予後と関連した因子は、肝硬変診断

時のAST(その平均値は生存者103U/Lに対して死亡者217U/L)のみで、アミオダロンの積算服用量や服用期間とは関係しなかった。本例における経年的なトランスアミナーゼの上昇はアミオダロンによる持続的な肝障害を反映していた可能性は否定できない。なお肝臓CT値はアミオダロン積算服用量と関連しないが、その血中薬物濃度とは強く相関することが報告されている²⁰⁾。本症例では入院時に肝臓CT値とアミオダロン血中濃度はいずれも上昇していた。本例のように潜在的なNAFLDが疑われる症例に対してアミオダロンを投与する場合には、CTを含めた慎重な経過観察が重要と考えられた。

文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009年改訂版)。 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf (accessed on December 22, 2014).
- 2) 志賀 剛：アミオダロンの臨床使用と注意点。循環器薬物治療実践シリーズI。不整脈にアミオダロンをどう使うか。日本心電図学会学術諮問委員会編集。東京。ライフメディコム；2002年。p.25-43.
- 3) Roden DM. Pharmacokinetics of amiodarone: implications for drug therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 45F-50F.
- 4) 加藤和三, 浦野英俊, 諏訪俊男. 塩酸アミオダロンの単回投与, 長期投与における薬物動態の検討. *基礎と臨床* 1993; 27: 5261-5274.
- 5) Ujhelyi MR, Klamerus KJ, Vadieli K, et al. Disposition of intravenous amiodarone in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 122-130.
- 6) Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990; 82: 51-59.
- 7) Pitcher WD. Amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 206-212.
- 8) Yamashita T, Ogawa S, Sato T, et al; J-BAF Investigators. Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study). *Circ J* 2009; 73: 1020-1027.
- 9) 上山裕也. I群抗不整脈薬塩酸アブリンジンの慢性心房細動に対する除細動効果及び再発抑制効果の検討. 1日60mg投与での有効性. *Therapeutic Research* 1998; 19: 3261-3267.
- 10) Fujiki A, Tsuneda T, Sugao M, et al. Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003; 92: 472-475.
- 11) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)。 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (accessed on December 22, 2014).
- 12) Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation --Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.
- 13) Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-1872.
- 14) Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
- 15) 小川恭弘, 西原利治. 【非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)】薬物性NASH. *Pharma Medica* 2005; 23: 41-44.
- 16) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
- 17) Berson A, De Beco V, Lettéron P, et al. Ste-

- atohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998; 114: 764-774.
- 18) Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64.
- 19) Hussain N, Bhattacharyya A, Prueksarit-anond S. Amiodarone-induced cirrhosis of liver: what predicts mortality? *ISRN Cardiol* 2013; 2013: 617943.
- 20) 平川浩一, 阿部光一郎, 綾部善治, 西村昌雄. 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. *日本医学放射線学会雑誌* 2003 ; 63 : 221-224.

A case with probable amiodarone-induced liver cirrhosis

Ryota Tsuji, Tatsuya Kawasaki, Takeharu Kato*, Tomoya Kotani*,
Tadaaki Kamitani, Yasuyuki Nagao**

*Department of Cardiology, *Department of Radiology,
and **Department of Gastroenterology, Matsushita Memorial Hospital, Osaka, Japan*

Amiodarone, an antiarrhythmic agent, is useful in the management of arrhythmias in patients with heart disease, but attention should be paid to its extra-cardiac side effects of amiodarone. We report a 75-year-old woman with non-alcoholic fatty liver disease who developed liver cirrhosis during amiodarone treatment. She had undergone mechanical aortic valve replacement for symptomatic severe aortic stenosis at another hospital 2.5 years previously. Amiodarone was administered because of paroxysmal atrial fibrillation in the perioperative period. The international normalized ratio (INR) of the prothrombin time had been stable from 2.0 to 3.5 by a low fixed dose of warfarin (1 mg daily). The patient presented with a 2-week history of progressed purpura. Blood tests showed abnormal liver function and an elevated INR of 6.68. Further examinations indicated that virus, autoimmune, or metabolic liver injury was unlikely as the cause, suggesting amiodarone-induced liver cirrhosis. Although the INR returned to the therapeutic range after the withdrawal of amiodarone and dose adjustment of warfarin, she died due to deteriorated liver and renal function; autopsy permission was not obtained. Non-alcoholic fatty liver disease with amiodarone might progress to liver cirrhosis via non-alcoholic steatohepatitis, as in this case.

Key Words: Amiodarone, Liver cirrhosis, Non-alcoholic fatty liver disease, Warfarin