

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

平川 浩一¹⁾ 阿部光一郎¹⁾ 綾部 善治¹⁾ 西村 昌雄²⁾

1)上尾中央総合病院放射線科 2)同循環器内科

Analysis of Increased Hepatic Density During Chronic Amiodarone Therapy

Koichi Hirakawa¹⁾, Koichiro Abe¹⁾,
Yoshiharu Ayabe¹⁾ and Masao Nishimura²⁾

Amiodarone is an amphiphilic, iodinated, benzofuran derivative that is known to be effective for refractory ventricular tachyarrhythmia. Amiodarone also is known to cause a variety of side effects, related to its accumulation in multiple organs. The deposition of amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone (DA), in liver elevates liver function tests and increases liver attenuation on computed tomography (CT). Although several groups have reported increased liver attenuation in patients receiving chronic amiodarone therapy, there is still no clear statistically significant relationship between liver CT attenuation and the cumulative dose of amiodarone, or between plasma levels of amiodarone and DA.

CT scans were originally performed for the evaluation of pulmonary fibrosis in 13 patients (7 men and 6 women; mean age, 69.9 years, range 35 to 86 years) receiving chronic amiodarone therapy. Liver CT attenuation tended to increase in these patients. We found no significant correlation between liver CT attenuation and the cumulative dose of amiodarone.

However, the CT attenuation of the liver was correlated significantly with the plasma level of amiodarone and DA. It was also suggested that liver CT scan is a useful means of evaluating the plasma levels of amiodarone and DA, and for estimating their deposition in liver.

Research Code No.: 514.1

Key words: Amiodarone, Liver attenuation, Plasma level

Received Sep. 25, 2002; revision accepted Mar. 12, 2003

Departments of Radiology¹⁾ and Cardiology²⁾, Ageo Central General Hospital, Saitama, Japan

別刷請求先
〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1
佐賀医科大学放射線科
平川 浩一

はじめに

アミオダロン(商品名アンカロン, 化学名 2-butyl-3-benzofuranyl 4-[2-(diethylamino) ethoxy]-3, 5-diiodophenyl ketone hydrochloride) (Fig. 1)は, 他薬剤に治療抵抗性を示す致死的心室性不整脈に使用される抗不整脈薬である. 副作用として, 肺線維症をきたすことは有名であるが¹⁾, 薬剤が肝臓に蓄積し, 肝機能障害をきたしたり²⁾⁻⁵⁾, CT値の上昇をきたしたりする²⁾⁻⁵⁾ことでも知られている.

アミオダロン服用患者における肝臓CT値と薬物総投与量, および血中薬物濃度との関連については, 海外でまとまった報告がいくつか認められる^{3), 5)}が, 本邦においては, 症例報告が散見される⁶⁾程度である.

今回われわれは, 肝臓CT値と薬剤総投与量, 血中薬物濃度との相関についての統計学的検討を行ったので, 報告する.

対 象

対象は, アミオダロン服用中の患者のうち, 肺線維症の評価のために胸部CTが施行された13症例(男性7例, 女性6例, 35~86歳, 平均69.9歳)。

方法と検討項目

胸部単純CTを施行した際に, 肝臓のS3, S6, S8にそれぞれ直径16mmの正円形の関心領域を設定し, そのCT値を測定して, 3つの関心領域の平均値を求めた. その値と①薬物総投与量, ②血中薬物濃度(アミオダロンとその代謝物質であるデスエチルアミオダロン)との関係について, 統計学的評価を行った. なお, 血中薬物濃度は, CT施行前後1週間以内に測定した.

CT装置は, GE社製 Light Speed Qx/i, およびGE社製 Hispeed Dx/Iを用い, 撮像はスライス厚10mm, ピッチ10mmにて行った.

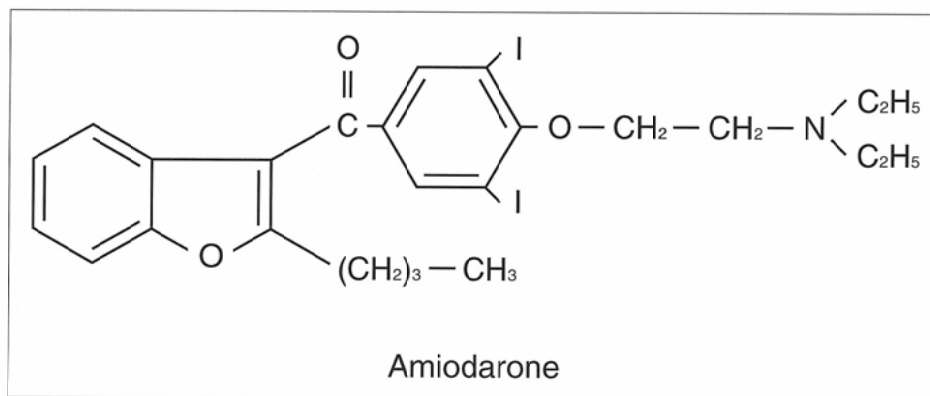


Fig.1 Chemical structure of amiodarone.

結 果

患者情報、血中薬物濃度、肝臓CT値の一覧をTable 1に示す。患者の薬物総投与量は2~297g(平均128g)、薬物総投与日数は10~1231日(平均592日)、一日平均投与量は0.16~0.3g(平均0.23g)であった。血中薬物濃度は、アミオダロン228~1376ng/ml(平均797ng/ml)、デスエチルアミオダロン243~1171ng/ml(平均692ng/ml)、肝臓CT値は56~114HU(平均85HU)であった。

症例2のCT画像をFig. 2に示す。肝臓の吸収値は104HUであり、単純CTであるにもかかわらず、あたかも造影CTのごとく上昇していた。

次に統計学的評価の結果を示す。

①肝臓CT値と薬物総投与量との関係

Fig. 3に結果を示す。両者に明らかな相関関係は認められなかった。

②肝臓CT値と血中薬物濃度との関係

1) 血中アミオダロン

Fig. 4に結果を示す。肝臓CT値と血中アミオダロン濃度との関係は、線状近似式で $y=0.043x+50.7$ ($r^2=0.922$)と表現される。 r^2 は0.9を超えており、高い相関関係があると考えられる。

2) 血中デスエチルアミオダロン

Fig. 5に結果を示す。肝臓CT値と血中デスエチルアミオダロン濃度との関係は、線状近似式で $y=0.0545x+47.5$ ($r^2=0.806$)と表現される。 r^2 は0.8以上であり、ゆるやかな相関関係があると考えられる。

考 察

アミオダロンは、約37.4%のヨードを含有するベンゾフラン誘導体で脂溶性であるため、主として脂肪組織をはじ

Table 1 Patients' clinical data, plasma level of amiodarone and D-amiodarone, and CT attenuation

Pt	Age/Sex	Amiodarone therapy			Plasma level		Liver CT attenuation (HU)
		Total dose (g)	Total days (days)	Average dose (g/day)	Amiodarone (ng/ml)	D-amiodarone (ng/ml)	
1	63M	110	549	0.20	1358	1066	114
2	86F	94	333	0.28	1217	1171	104
3	77M	36	120	0.30	1376	927	101
4	80F	96	467	0.21	939	751	95
5	76M	226	1007	0.22	851	547	92
6	72M	109	545	0.20	920	959	90
7	35F	201	1231	0.16	844	583	85
8	44M	145	837	0.17	804	686	83
9	64M	297	1187	0.25	721	621	80
10	75F	187	841	0.22	457	606	80
11	76M	136	487	0.28	405	527	65
12	81F	2	10	0.20	247	233	60
13	80F	23	77	0.30	228	268	56

D-amiodarone=Desethyl amiodarone



Fig. 2 Non-enhanced CT scan of patient 2 showing increased liver CT attenuation of 104 HU.

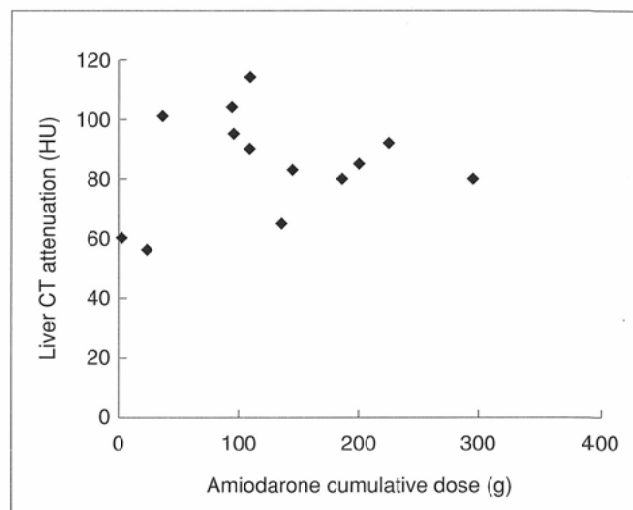


Fig. 3 No significant correlation is observed between liver CT attenuation and cumulative dose of amiodarone. Closed diamonds indicate each patient.

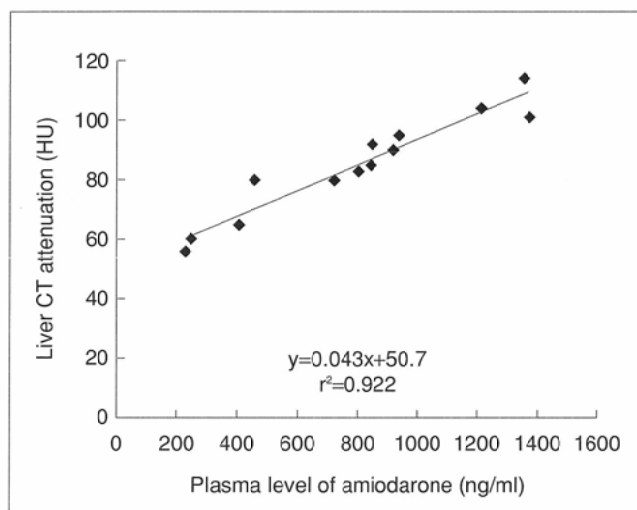


Fig. 4 Correlation between liver CT attenuation and plasma level of amiodarone. Closed diamonds indicate each patient. Solid line represents linear approximate curves fit to the data with correlation coefficients (r^2) of 0.922.

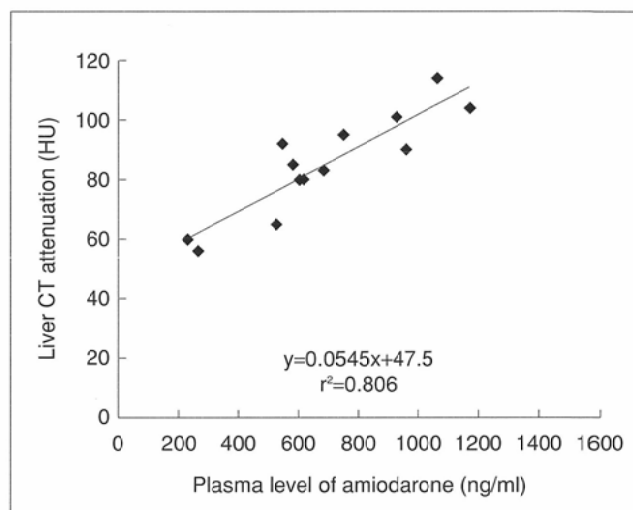


Fig. 5 Correlation between liver CT attenuation and plasma level of desethylamiodarone (DA). Closed diamonds indicate each patient. Solid line represents linear approximate curves fit to the data with correlation coefficients (r^2) of 0.806.

め、肺、脾臓、肝臓、心臓、腎臓などに蓄積される^{2), 3)}。

また、アミオダロンは主として肝臓で代謝、分解され胆汁中に排泄されるが、その血漿消失半減期は19～53日⁷⁾とわけて長く、肝臓での停滞時間が非常に延長していると思われる。

アミオダロンの服薬中の肝臓CT値の上昇は、1984～1985年にかけて、海外でいくつか報告されている^{2)～5)}。その機序は、アミオダロンが、肝臓のlysosomeのphospholipase活性を抑制することにより肝臓での停滞時間が著明に延長し、その結果CT値が上昇すると考えられている^{8), 9)}。また海外の剖検例では、アミオダロンやその代謝産物であるデスエチルアミオダロンが、骨格筋や脾臓に比して肝臓に多く蓄積されていることが示されている¹⁾。

病理組織は、中心静脈周囲の軽度の線維化と肝細胞周囲の軽度の線維化が認められ、これはアルコール性肝線維症

の組織像に酷似するとされている⁸⁾。

Shenasa Mらは、24例を対象に肝臓CT値とアミオダロン総投与量との関係の検討を行っており、その近似式として $y=46.4 \times 0.146$ ($r^2=0.991$)を算出している³⁾。しかし、今回のわれわれの検討では、肝臓CT値とアミオダロン総投与量との相関は認められなかった。

異なる結果が生じた原因として、次の2点が考えられる。まず、Shenasa Mらの検討では、短期投与例と長期投与例の2群にわけて、それぞれの群の平均値を解析しており、全症例の個々の値を対象にした散布図ではなく、われわれの解析法とは異なる点が挙げられる。次に、本邦では一日最大投与量が400mgであるのに対して、Shenasa Mらの検討では、導入期投与量として最大1600mg、維持期投与量として最大800mgと多量投与されており、服薬プロトコルが異なる点が挙げられる。

また、Markos Jらは、10例を対象にアミオダロン、デスエチルアミオダロンの血中濃度と肝臓CT値との関係の検討を行っている⁵⁾。彼らの検討では、アミオダロンと肝臓CT値との関係は $r^2=0.55$ 、デスエチルアミオダロンと肝臓CT値との関係は $r^2=0.65$ といずれも相関が認められた。

この結果は、われわれの検討結果を支持するものであり、われわれの検討においては、アミオダロンと肝臓CT値との関係は $r^2>0.9$ 、デスエチルアミオダロンと肝臓CT値との関係は $r^2>0.8$ と、いずれもさらに高い相関関係が示された。

われわれの検討の問題点として、アミオダロン導入前のCT値が測定されていないため、実際にどれほどのCT値の上昇が認められたのかが不明な点が挙げられる。これについては、現在アミオダロン導入前に、ルーチンとして肝臓CT値の測定を行っており、今後症例数を増やすことで、より正確な検討が行えると考えている。

また、今回のわれわれの検討で、肝臓CT値と薬物血中濃度との間に高い相関が認められたことから、肝臓CT値を測定することが、アミオダロンおよびデスエチルアミオダロンの血中濃度を評価する一助となると考えられる。しか

し、血中薬物濃度は、あくまでも循環血中濃度であり、アミオダロンのように脂溶性の高い薬物では、脂肪などに広く分布、沈着するため、肝臓での沈着量を正しく反映していない可能性があると考えられる。この点については、アミオダロンの血中濃度が定常状態に達する時期には、循環血中濃度と各組織の濃度との間に何らかの平衡状態が成立しているとの報告例もあり¹⁰⁾、今回のわれわれの検討結果も、それを反映したものであったと考えられる。

結 語

肝臓CT値と薬物総投与量、血中薬物濃度との相関についての統計学的検討を行った。

肝臓CT値と薬物総投与量との間に、相関は見られなかった。

肝臓CT値と血中薬物濃度との間に、有意な相関が認められた。

肝臓CT値を測定することが、血中薬物濃度を評価する一助になると考えられた。

文 献

- Holt D W, Tucker G T, Jackson P R et al: Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 106: 840-847, 1983
- Goldman I S, Winkler M L, Rapar S E et al: Increased hepatic density and phospholipidosis due to amiodarone. *Am J Roentgenol* 144: 541-546, 1985
- Shenasa M, Vaisman U, Wojciechowski M et al: Abnormal abdominal computerized tomography with amiodarone therapy and clinical significance. *Am Heart J* 107: 929-933, 1984
- Patrick B D, White F E, Adams P C et al: Long-term amiodarone therapy: a cause of increased hepatic attenuation on CT. *British J Radiol* 57: 573-576, 1984
- Markos J, Veronese M E, Nicholson M R et al: Value of hepatic computerized tomographic scanning during amiodarone therapy. *Am J Cardiol* 56: 89-92, 1985
- 津川博一, 村上暎二, 竹越 襄, 他: アミオダロン服用中に肝臓CT値の高値を認めた1例. *Prog Med* 17(Suppl. 1): 1204-1210, 1997
- Harris L, Roncucci R: Amiodarone. *Medicine et Sciences Internationales*, Paris. 1: 46-98, 1986
- Poucell S, Ireton J, Valencica-Mayoral P et al: Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. *Gastroenterology* 86: 929-936, 1984
- Morse R M, Valenzuela G A, Greenwald T P et al: Amiodarone-induced liver toxicity. *Ann Intern Med* 109: 838-842, 1988
- Roden D M: Pharmacokinetics of Amiodarone: Implication for drug therapy. *Am J Cardiol* 72: 45-50, 1993