

疑似 amiodarone 引起肺毒性之案例： 個案報告及文獻回顧

彭姿蓉¹ 吳大圩¹ 鐘雪文² 蘇文麟³

¹佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院 藥學部

²陽明大學臨床護理研究所博士班

³佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院 胸腔內科

摘要

Amiodarone 為第三類抗心律不整藥，在許多案例曾被報告很多副作用，其中以肺毒性為最嚴重，甚至可能併發急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)，且 amiodarone 引起之 ARDS 將近有 50% 致死率。本案例為長期使用低劑量 amiodarone (每日 200 mg)，而疑似發生肺臟毒性，呼吸困難，經由回顧案例所有病史以及用藥史，仍無法排除為 amiodarone 所引起之藥物副作用，期望藉此案例報告，能讓醫療人員了解此藥物引起肺臟副作用之機轉與建議採取相關措施，以維護病人用藥安全。

關鍵詞：Amiodarone
副作用 (Adverse effect)
肺毒性 (Lung toxicity)

前言

Amiodarone 主要嚴重副作用為肺毒性，如間質性肺炎 (interstitial pneumonitis)、器質化肺炎 (organizing pneumonia)、急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、瀰漫性肺泡出血 (diffuse alveolar hemorrhage)、孤立性肺結節或腫塊 (solitary pulmonary nodule and mass)¹。間質性肺炎是 amiodarone 最常引起之肺臟疾病，通常出現在治療 2-3 個月，特別是每天使用 amiodarone 劑量大於 400 mg，發生率為 5-15%；使用低劑量 amiodarone 每天小於 400 mg，發生率下降為 1-2%，所以發生率

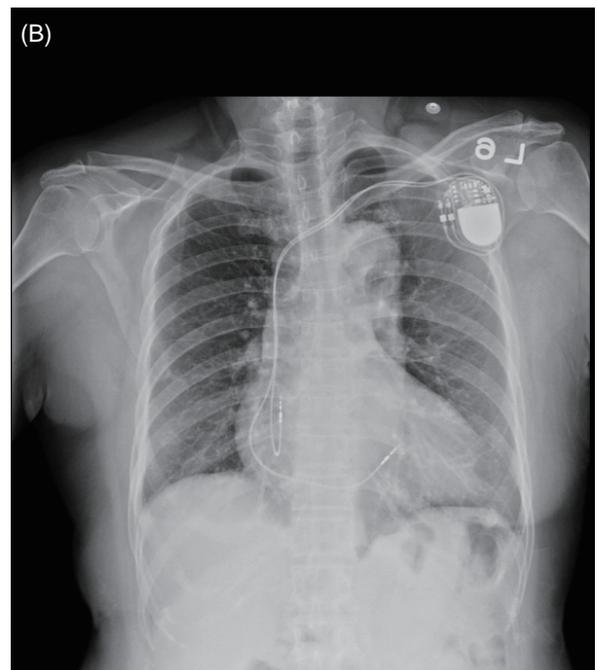
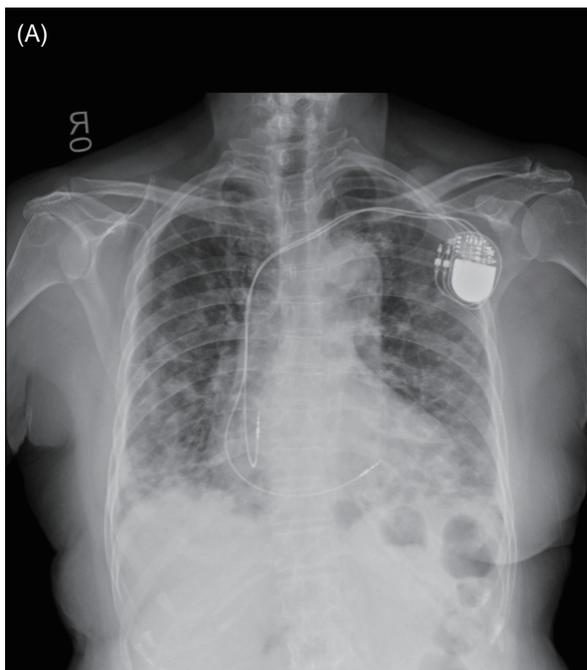
的高低似乎與 amiodarone 的劑量有關²，為了避免毒性機率臨床上以低劑量 amiodarone 來治療心律不整，即便使用低劑量 amiodarone (每日 ≤ 200 mg)，長期仍有發生肺毒性的可能²。因此，Polkey et al. 強調 amiodarone 可能沒有安全的使用劑量³。Amiodarone lung toxicity 發生率雖然沒有定論，但可能與 amiodarone 總劑量和治療時間有關。在此報告一病人在長期使用 amiodarone 每日 200 mg 後產生雙肺瀰漫性浸潤及孤立性肺結節的病例。

案例報告

病人為一 75 歲之女性，有高血壓、心房撲

動 (atrial flutter, AF)、心律不整等病史。最近因呼吸困難、頭暈及疲倦已數週，於心臟內科門診安排胸部 X 光影像檢查並轉介胸腔內科門診。當日血壓：139/86 mmHg、脈搏：73 次/分、呼吸：20 次/分、腎功能正常 (BUN/CRE: 15/1.1 mg/dL)，血氧飽合度 (SpO₂): 96%，接受肺功能檢查 (pulmonary function tests): FVC (forced vital capacity): 1.53 Liters (65% predict), FEV₁ (forced expiratory volume in one second): 1.31 Liters (85.6% predict), FEV₁/FVC: 86%, TLC (total lung capacity): 2.98 Liters (69% predict), DLco (diffusing capacity): 12.13 ml/min/mmHg (66% predict), DLco divided by VA (KCO): 3.51 ml/min/mmHg/L (85% predict)，呈現輕度限制性通氣障礙及輕度彌散功能下降。在未戴氧氣導管 (room air) 的動脈氣體分析 (arterial blood gas, ABG): pH: 7.43, PaCO₂: 32 mmHg, PaO₂: 76 mmHg。胸部 X 光影像呈現兩側下肺區肺泡病變型態 (圖一，A)，與使用 amiodarone 之前兩年胸部 X 光影像做比較 (圖一，B)，該病人兩年前胸部 X 光影像為正常，但經服用 amiodarone 兩年後胸部 X 光影像呈雙肺瀰漫性斑塊狀及結節陰影；進一步做胸部電腦斷層 (CT)，未使用顯影劑，可見

雙肺瀰漫性浸潤有毛玻璃狀陰影，合併結節陰影 (圖二)，軟組織視窗 (soft tissue window) 評估，腎臟：39.36 HU (Hounsfield Units) (normal range: 30)，心臟：46.25 HU (normal range: 10-40)，肌肉：39.60 HU (normal range: 10-40)，肺組織：-715 HU (normal range: -500)，肝臟：82.41 HU (normal range: 40-60)，肺結節：35.13 HU，所以肝臟密度增加，肺結節之密度與肌肉密度相近，疑似 amiodarone 引起之雙肺瀰漫性浸潤及肺結節影像。經檢查包括耐酸性染色 (acid-fast bacilli, AFB)、痰液檢查、結核菌培養、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、鱗狀上皮細胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCC)、抗核抗體 (antinuclear antibody, ANA)、C-反應蛋白 (C reactive protein, CRP)、類風濕因子 (rheumatoid factor, RF) 及血液常規檢查皆呈陰性，排除其他疾病的可能性。醫師立即請病人停用 amiodarone，安排入院接受支氣管鏡 (transbronchial lung biopsy, TBLB) 及 (video-assisted thoracic surgery, VATs)，但是病人拒絕，轉介眼科門診檢查角膜，無染色情形，甲狀腺功能檢查結果為正常，Free T₄: 1.51 ng/dL (0.74-1.64)，T₃: 1.45 ng/mL (0.6-1.81)，TSH: 0.86 uIU/mL



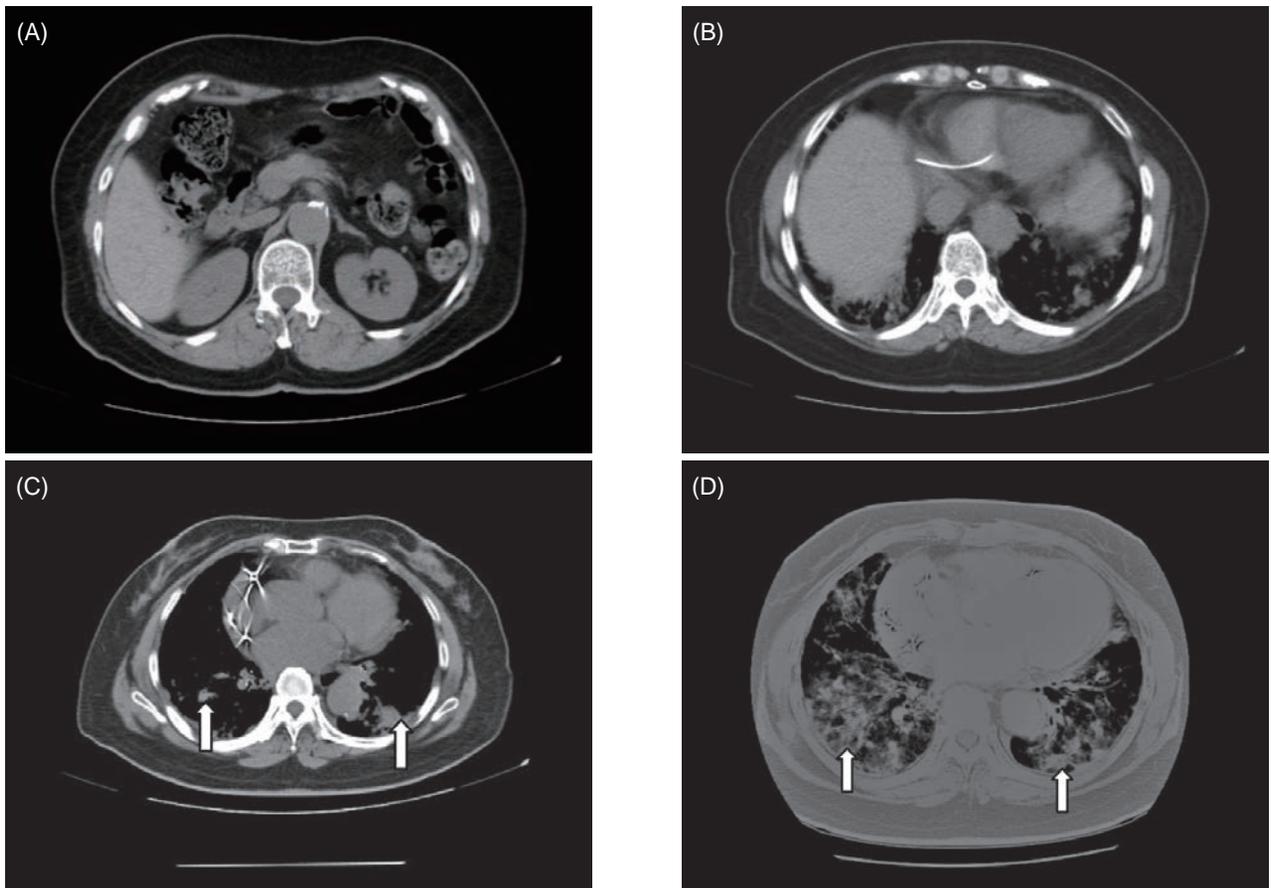
圖一：胸部 X 光影像；(A)：呈現兩側下肺區肺泡病變型態，(B)：兩年前：無異狀。

(0.51-5.5)。

回顧該病人用藥史，101 年 10 月開始使用 amiodarone 200 mg BID 治療心房撲動，於 103 年 5 月起之後至 104 年 4 月劑量下降至 amiodarone 200 mg QD 並持續使用（總累計 amiodarone 的使用量約 300 g），在使用該藥之前有做過胸部 X 光影像檢查，檢查結果為正常（圖一，B），同時併用藥物有 Irbesartan，amlodipine，acetylsalicylic acid，carvedilol。病人於停藥後呼吸困難逐漸改善，在胸腔內科規則追蹤胸部 X 光影像及肺量計檢查，於停藥後三個月胸部 X 光影像逐漸恢復，肺功能檢查 TLC: 3.37 Liters (78% predict), DLco: 15.07 ml/min/mmHg (82% predict), DLco divided by VA (KCO): 3.76 ml/min/mmHg/L (91% predict) 已改善。

討 論

Amiodarone 在許多案例曾被報告許多副作用，如光敏感性、甲狀腺功能異常、肝功能異常甚至肺損傷，副作用當中以肺毒性為最嚴重，甚至併發呼吸窘迫症候群，且近有 50% 致死率。Amiodarone 引起肺毒性可能是不可逆及致死性的。三種可能機轉為：1. 直接毒性反應，2. 免疫調節機轉，3. 活化 angiotension enzyme 系統。在直接細胞毒性反應，Amiodarone 具相當長的半衰期 (26 至 107 天) 及肺部具高度親和力。此外，其活性代謝物 monodesethylamiodarone (DEA) 亦具有細胞毒性且比原型態 amiodarone 更容易蓄積在肺部；且 amiodarone 與磷脂質複合物也會蓄積在肺細胞 (如：巨噬細胞、間質細胞)，並干擾正常細胞代謝過程，最終導致直接細胞損傷和死亡⁴。此



圖二：胸部 CT。(A)(B)：軟組織窗寬，腎臟：39.36 HU (Hounsfield Units)、肝臟：82.41 HU、心臟：46.25 HU、肺組織：-715 HU、肌肉：39.60 HU；(C)軟組織窗寬；(D)肺部窗寬：雙肺瀰漫性浸潤有毛玻璃狀陰影，合併結節陰影 (箭頭處)。

外，amiodarone 本身結構含碘原子，致使每 200 mg amiodarone 可釋放 7 mg 碘（正常人每日碘攝取量為 150-200 μg ），因 amiodarone 具親脂性且對組織有高度親和力，長期使用會蓄積於脂肪組織、肝及肺臟，導致藥物引起直接器官的毒性。在免疫調節不良的機轉，Kuruma T 等人則闡明於 amiodarone 引起肺部毒性與未引起毒性之病人，TH-1 (T-helper-1) 及 TH-2 細胞之間的差異；另外，Reinhar 等學者認為毒性可能與提升 TNF α (tumor necrosis factor alpha)，TNF α 活性有關。在活化 angiotension-2 方面，經 Bargout R 等人研究指出活化 angiotension 系統可能導致 amiodarone 及 monodesethylamiodarone 在肺泡的上皮細胞具促凋亡作用⁵。

在診斷 amiodarone 引起的肺毒性部分，amiodarone 肺毒性的臨床表現和影像學所見差異頗大，亦即無特異發現，然而胸部影像學檢查和肺切片檢查亦無特異性變化，因此多半仍依賴臨床所見來診斷，根據 Martin WJ 等人在 1988 發表於 Chest 中提及，若病人符合下列三項以上者或更多，則診斷 amiodarone 引起肺毒性的可能性越高：1. 新的呼吸道症狀或呼吸道症狀惡化，2. 胸部 X 光檢查有新的病灶或原來的病灶惡化，3. TLC 或 DLco 下降超過 15% 或經過治療之後改善亦可，4. BAL (bronchoalveolar lavage, BAL) 的回收液細胞學檢查可見 foamy cells 增加，5. 肺部切片病理學檢查顯示，瀰漫性肺泡損傷 (diffuse alveolar damage) 與間質性肺炎 (interstitial pneumonitis) 或纖維化，6. 在停用 amiodarone 藥物之後，臨床症狀改善。或者至少符合：1. 病人在使用藥物之後發生肺部病灶，且排除所有可能之原因，2. 病人的臨床或影像學所見在停用藥物之後有明顯改善²。

雖 amiodarone 引起之肺毒性較少發生於每日使用低劑量的病人²，在一個收納 4 個研究的統合分析中，雙盲且隨機分派 1465 個病人至低劑量 amiodarone (150-330 mg/天) 及安慰劑中，至少追蹤一年，結果在使用低劑量 amiodarone 與安慰劑組別之肺部毒性發生率為 1.9% vs 0.7% (OR 2.0, 95% CI 0.9 to 5.3)，兩組並無統計上差異⁶；之後在一個八年回溯性研究，收納 6000

位使用 amiodarone 的病人，無論在使用低劑量 (≤ 200 mg/天) 與高劑量 (>200 mg/天) 中，發現劑量與發生間質性肺炎的機率並無直接相關⁷。但在一個回溯性研究，收納約 500 位日本人，研究發現每日使用低劑量 amiodarone 140 mg，amiodarone 仍具肺部毒性，且其發生肺臟毒性與累積劑量有關，在使用後一至五年發生率約 4-11%⁸；故當病人使用累積劑量大於 100 g 或每日使用大於 400 mg 使用超過兩個月或者每日使用 200 mg 超過兩年，皆屬高危險族群⁹，以我們的病人每日使用 200 mg 超過兩年，amiodarone 累積劑量約為 300 g，已屬於高危險的病人。其他可能之風險因子，如男性、可能存在肺疾病或合併呼吸道感染、曾有心胸肺手術及或使用高壓氧或含碘顯影劑⁹，我們病人並無這些危險因子。在病人本身對藥品的毒性的不了解，以及臨床一直認為低劑量 amiodarone 引起肺毒性機率不高之下，未對病人定期做胸部 X 光影像檢查與其他相關的檢查，導致病人因呼吸困難就診，才發現疑似 amiodarone 引起之肺毒性。

結 論

在熟悉 amiodarone 的毒性與使用每日劑量、累積劑量、使用時間長短、具有較長之半衰期以及活性代謝物之下，這些可做為處方開立之參考與使用之標準。最後，我們建議臨

表一：建議使用 amiodarone 需要之檢查⁵

肝功能	基礎值及每 6 個月檢查一次
甲狀腺功能	基礎值及每 6 個月檢查一次
胸部 X 光攝影	基礎值及每年檢查一次
眼科檢查	基礎值及若視覺障礙或症狀發生時
肺功能測試	基礎值及不明原因咳嗽、呼吸困難
(包括：肺瀰散量檢查)	(尤其是在患者的潛在肺部疾病，如懷疑胸部有 X 光異常及臨床上懷疑有肺毒性)
高解析度電腦斷層攝影	掃瞄臨床上懷疑有肺毒性
心電圖	基礎值及當有臨床相關症狀出現時

床應仔細評估每位須使用抗心律不整藥品的病人，使用 amiodarone 治療的利弊與考量相關檢查之成本效益下，針對具高危險因子的病人，如合併有肺臟疾病者，在使用 amiodarone 之前必須先做 CT、胸部 X 光影像檢查及肺量計檢查，作為用藥前之基礎值；並對病人衛教相關副作用及建立定期做檢查之觀念，在臨床上宜定期為使用 amiodarone 之病人做相關副作用之檢查(表一)⁵，以期儘早發現藥物之副作用並及時做處置。

參考文獻

1. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316: 455.
2. Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest* 1988; 93: 1067-75.
3. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2009; 16: 43-8.
4. Lee KY, Oh S, Choi YJ, et al. Activation of autophagy rescues amiodarone-induced apoptosis of lung epithelial cells and pulmonary toxicity in rats. *Toxicol Sci* 2013; 136: 193-204.
5. Van Cott TE, Yehle KS, DeCrane SK, Thorlton JR. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: case study with syndrome analysis. *Heart Lung* 2013; 42: 262-6.
6. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 791-8.
7. Jackevicius CA, Tom A, Essebag V, et al. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone. *Am J Cardiol* 2011; 108: 705-10.
8. Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, Hagiwara N, Kasanuki H. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; 71: 1610-6.
9. Abuzaid A, Saad M, Ayan M, et al. Acute amiodarone pulmonary toxicity after drug holiday: a case report and review of the literature. *Case Rep Cardiol* 2015; 927438.

Suspected Amiodarone Induced Pulmonary Toxicity: Case Report

Tzu-Rong Peng¹, Ta-Wei Wu¹, Hsueh-Wen Chung², and Wen-Lin Su³

¹*Department of Pharmacy, Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation;*

²*Institute of Clinical and Community Health Nursing, National Yang-Ming University;*

³*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation*

Amiodarone is classified as a class III antiarrhythmic agent for both atrial and ventricular arrhythmias. Amiodarone has been found to be associated with variety of adverse effects in some case report. The most serious of those is pulmonary toxicity, which may even cause acute respiratory distress syndrome (ARDS), and ensued fatality rate is close to 50 percent. We presented a case had pulmonary toxicity and dyspnea symptoms whom received long-term low dose amiodarone (200mg per day). The literature reviews offer the theorized pathophysiology, therapeutics and monitor recommendations of amiodarone induced pulmonary toxicity to find adverse reaction earlier (*J Intern Med Taiwan* 2016; 27: 39-43).