

Amiodarone 投與에 의한 肝의 磷脂質症

경북대학교 의과대학 병리학교실

김동훈 · 장금미 · 서인수 · 손태중

서 론

Amiodarone은 iodinated benzofuran 유도체로서 상실성(supraventricular) 및 심실성(ventricular) 부정맥과 다른 치료제에 불응하는 부정맥을 치료하는 약제이다¹⁻⁵⁾. 그러나 amiodarone을 장기간 투여한 환자에서 광과민성 피부발적⁶⁻⁸⁾, 각막이상⁶⁻⁷⁾, 갑상선기능저하^{6,7,9)}, 간기능장애^{6-7,10)}, 폐섬유증^{6-7,11)}, 및 말초신경이상⁶⁻⁷⁾ 등의 부작용이 나타날 수 있다. 이 중 간기능 장애는 가장 심각한 부작용으로 간경화증까지 진행할 수 있으며, 이로 인해 사망에 이른 경우도 보고된 바 있다¹²⁾. Amiodarone 장기투여로 간기능 이상을 나타낸 환자의 간조직을 형태학적으로 관찰하여 보면¹³⁾, 광학현미경적으로 간세포질에 과립의 증가, 다양한 염증세포의 침윤 및 간의 섬유화 등이 나타나고 초미형태학적으로는 간세포, Kupffer 세포, 혈관내피세포 및 담관상피세포에서 다양한 형태의 고전자밀도의 막상구조물인 리소솜 봉입체가 관찰된다. 이러한 리소솜 봉입체는 인지질이 축적되는 Tay-Sachs 병, Fabry병 및 Niemann-Pick병에서 관찰되는 리소솜 봉입체¹⁴⁾와 유사하고 다른 amphiphilic cation 제제인 chloroquine¹⁵⁾, iprinodole¹⁶⁾, amitriptyline¹⁶⁾ 및 4,4'-diethyl-aminoethoxyhexestrol¹⁶⁾ 등을 동물에 투여하여 관찰한 리소솜 봉입체와도 유사하다.

Amphiphilic cation 제제 투여로 생긴 리소솜 봉입체는 인지질이 리소솜내에 축적되어 나타나는 것으로 알려져 있다¹⁶⁻²⁰⁾. Tjong 등²¹⁻²²⁾은 chloroquine을 실험동물에 투여하여 간세포의 리소솜내에서 인지질의 변화를 관찰하였던 바 총 인지질은 투여기간과 투여약제 농도에

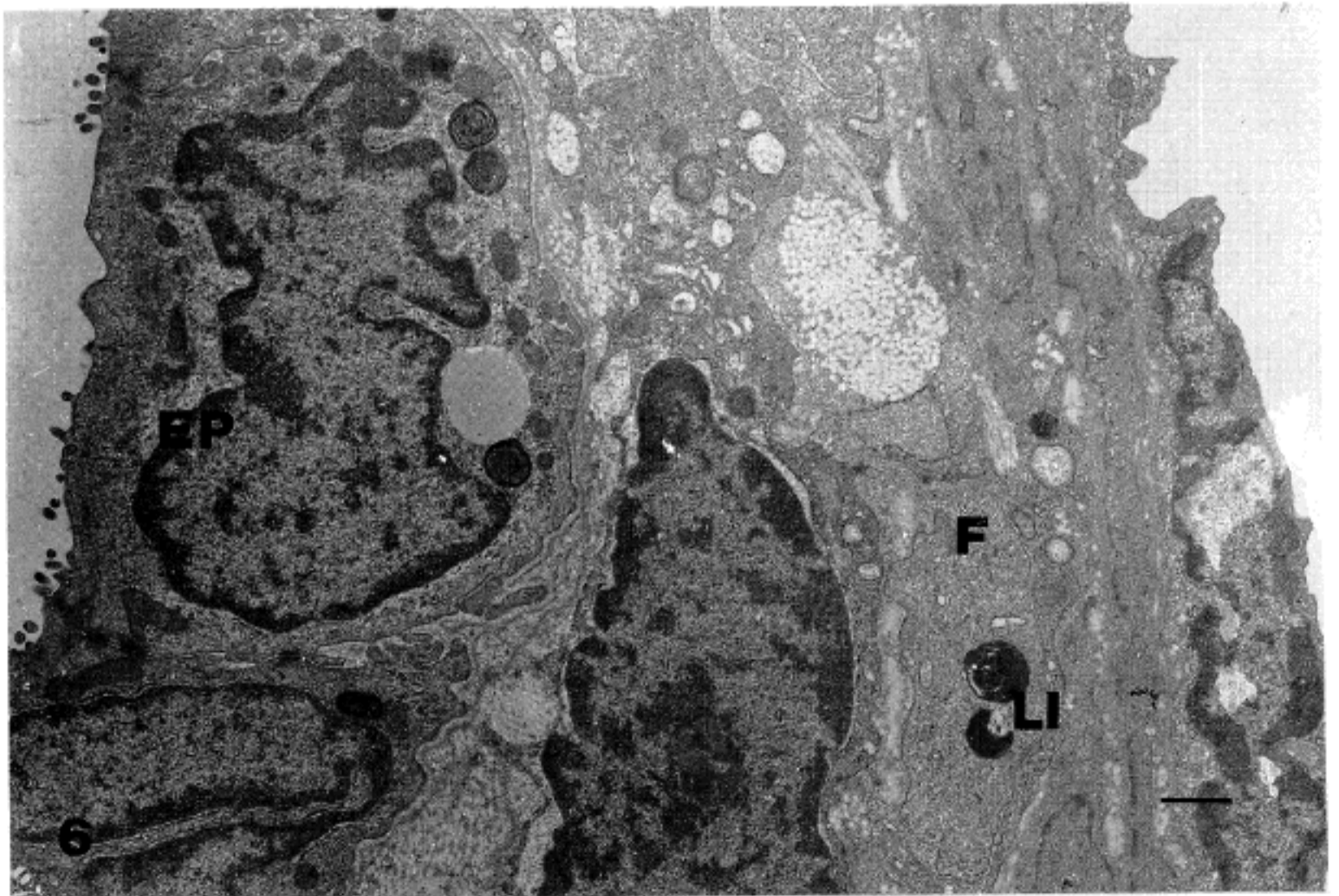
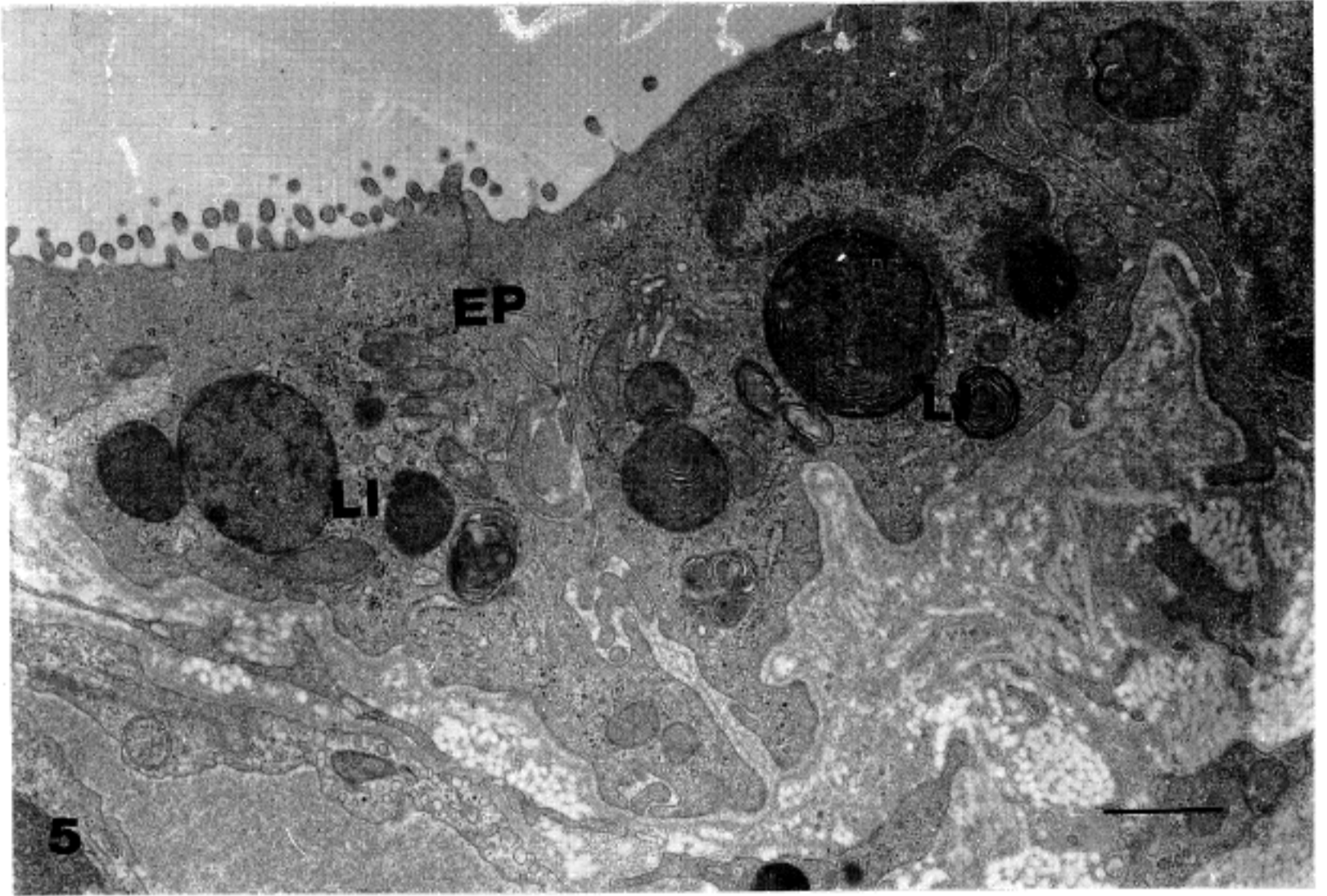
따라 증가하였다고 한다. Pirovino 등²³⁾은 amiodarone을 guinea pig에 투여하여 간의 인지질증을 관찰하였던 바 형태계측학적으로 총 리소솜 봉입체의 면적은 amiodarone 투여기간과 관계없이 혈청 및 간조직의 amiodarone의 농도와 상관관계가 있고 간조직의 총 인지질양도 혈청 및 간조직의 amiodarone의 농도와 상관관계가 있다고 하였다. 또한 Pirovino 등²³⁾은 amiodarone 투여에 의한 간의 인지질증에서 다양한 형태의 리소솜 봉입체를 관찰하고 형태에 따라 다층막상구조물로만 이루어진 것, 부분적으로 섬세한 그물모양의 막상구조물을 함유하는 고밀도체, 섬세한 지문모양의 막상구조물을 함유하는 고밀도체 및 다양한 밀도의 막상 또는 결정체를 함유하는 찌그러진 모양등 네가지로 분류하면서, 이것들 중 섬세한 지문 모양의 막상구조물을 부분적으로 함유하는 고밀도체와 찌그러진 모양의 리소솜 봉입체는 주로 비교적 장기간 amiodarone을 투여한 군에 나타났다고 한다. 이와 같은 리소솜 봉입체 모양이 약제 투여기간에 따라 서로 다를 수 있으나 리소솜내 인지질의 양 및 성질 또는 리소솜의 활성도²⁴⁾와 관계있을 가능성이 더 많다. 따라서 저자는 실험동물에 amiodarone을 경구투여하여 간의 인지질증이 유발되는 것을 형태학적으로 증명하고 리소솜 봉입체의 형성기전의 일단을 규명하기 위하여 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

재료 : 체중 약 200 g 정도의 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷을 일정기간 사육한 후 건강이 양호하다고 생각되는 것을 골라 실험에 사용하였다.

방법 : 대조군은 정상식이를 투여하고 간조직을 채취하여 관찰하였고 실험군은 흰쥐를 약 5주간 생체대사에 변화를 주는 어떠한 약제도 섞여있지 않는 기초사료로

접수 : 1989년 11월 9일, 게재승인 : 1990년 11월 12일
주소 : 대구시 중구 동인동 2가 101, 우편번호 700-422
경북대학교 의과대학 병리학교실, 김 동 훈



사육한 후 같은 기초사료 1 kg당 amiodarone을 2.2~2.4 g 비율로 섞은 사료를 경구투여하였다. Amiodarone 투여 시작 후 1주, 3주, 4주, 5주 및 8주에 백서를 도살하여 간조직을 채취하여 관찰하였으며 각군은 각각 3마리 이상을 사용하였다. 광학현미경적 관찰을 위해서는 도살 후 즉시 채취한 간조직의 절편을 10% 중성포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한후 hematoxilin-eosin 염색을 하여 관찰하였다. 전자현미경적 관찰을 위해서는 도살 후 즉시 채취한 간조직을 1 mm³로 세절하여 2.5% glutaraldehyde용액(0.1 M phosphate buffer ; pH 7.4, 0~4°C)에 2시간 동안 전고정하고 인산완충액으로 세척하고, 1% OsO₄ 용액(0.1M phosphate buffer ; pH 7.4, 0~4°C)에 2시간 후고정을 한 후 완충액에 세척하고 계열 ethanol로 탈수, propylene oxide에 침투시켜 Luft²⁵⁾ 방법에 의한 epon mixture에 포매하여 열중합을 시켰다. 초박절은 Porter-Blume MT-2B형 초박절기에 du-Pont diamone knife로 시행하고 Reynold 법²⁶⁾에 따라 uranyle acetate와 lead citrate로 이중 전자염색을 하여 Hitachi 600A 전자현미경으로 관찰하였다.

성 적

광학현미경적 소견 : 모든 실험군에서 간소엽구조는 잘 보존되어 있었고, 일부의 간세포에 경한 세포종창이 인정되는 이외에는 핵이나 세포질에 뚜렷한 변화를 볼 수 없었고, 열중세포의 침윤이나 섬유조직의 증가도 관찰할 수 없었다.

전자현미경적 소견 : 여러 모양의 리소솜 봉입체가 amiodarone 투여 1주군부터 간세포에서 관찰되었다 (Fig. 1a). 이들은 소엽내 간세포의 위치와 관계없이 비특이적으로 분포하였으나 간세포내에서는 주로 세담관 (bile canaliculi) 주위의 세포질내에 흩어져 나타났다 (Fig. 1a). 5주군 (Fig. 1b) 및 8주군 (Fig. 1c)에서는 리소솜 봉입체가 숫적으로 1주군 (Fig. 1a)에서 보다 증가되었다. 이들은 형상에 따라 분류하여 보면, ① 거의 결정성에 가까운 고밀도체가 상대적으로 저전자 밀도의 기질내에 함유되어 있는 봉입체 (Fig. 2a), ② 비교적 규칙적으로 배열하는 고전자 밀도의 다층막상구조물 (Fig. 2b), ③ 찌그러진 모양의 다양한 고전자 밀도체로서 결정성 및 막상구조물이 혼합되어 있는 것 (Fig. 2c) 및 ④ 분

절상의 섬세한 막구조물이 상대적으로 저전자밀도의 기질내에 함유되어 있는 봉입체 (Fig. 2d)로 분류할 수 있었다. 약물 투여 기간과 관련없이 모든 형태의 봉입체들이 관찰되었으나 1주군에서는 결정성에 가까운 고밀도체가 기질에 함유되어 있는 봉입체와 비교적 규칙적으로 배열하는 다층막상구조물인 봉입체가 주로 관찰되었으며 8주군에서는 분절상의 섬세한 막상구조물이 기질내에 함유되어 있는 봉입체가 주로 관찰되었다. 5주군의 리소솜 봉입체가 가장 다양하였으며 찌그러진 모양의 고전자 밀도체가 잘 관찰되었다. 이러한 다양한 형태의 막상구조물들은 간세포 뿐만 아니라 Kupffer 세포 (Fig. 3), 혈관내피세포 (Fig. 4), 담관상피세포 (Fig. 5) 및 섬유아세포에서도 관찰되었다. 그러나 간세포에서는 리소솜 봉입체가 모든 실험군에서 관찰되었던 반면 Kupffer 세포에서는 3주군 이후에서, 그리고 담관상피세포, 혈관내피세포 및 섬유아세포에서는 8주군에서만 리소솜 봉입체가 관찰되었다. Kupffer 세포에서 관찰되는 리소솜 봉입체도 형태가 다양하였으나 5주군 (Fig. 3a)에서는 주로 막상구조물로만 형성된 봉입체가 관찰되었고 8주군 (Fig. 3b)에서는 부분적으로 막상구조가 느슨하여 공포를 형성하는 막상구조물의 봉입체가 주로 관찰되었다. 5주군의 Kupffer 세포는 Golgi 체가 증가되어 있고 주위에 작은 소포들이 증가되어 있었다. 혈관내피세포, 담관상피세포 및 섬유아세포의 리소솜 봉입체도 다양한 형상을 보였으나 8주군의 간세포에서 주로 관찰되었던 분절상의 섬세한 막상구조물이 기질에 함유되어 있는 봉입체는 아주 드물게 관찰되었다. 미토콘드리아는 모든 실험군에서 약간 종창되어 있었고 가끔 모양이 변형된 것도 관찰되었다. Peroxisome도 숫적으로 약간 증가하였으나 실험군에 따라 차이가 없었으며, 그 형태의 변형도 없었다. 8주군의 간세포에서는 세포질 전반에 걸쳐 작은 소포들이 증가하였다. 핵의 변화는 없었다.

고 찰

인체와 동물에 amiodarone을 투여하면 간에 인지질증이 유발된다는 여러 연구가 있었다^{12,13,23,27)}. 이러한 연구와 본 실험과 공통된 점은 간세포 등의 세포질내에 다양한 형태의 고전자밀도의 막상구조물인 리소솜 봉입체가 관찰된다는 것이다. 고전자밀도의 막상 구조물은 인지질증이 유발된 형태학적인 증거이나 그 기전에 관하

여 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않다. Amiodarone은 기질에 쉽게 용해되는 제재로써, 경구투여한 amiodarone의 20~60%가 장에서 흡수되어 신체 전반에 걸쳐 축적되며, 특히 간을 포함하여 폐, 체장 및 부신 등 신체 주요 장기에 다량으로 축적된다^{5,28,29}. 또한 amiodarone은 amphiphilic cation 제재로써 lysosomotropism³⁰을 가지기 때문에 리소솜 내에 쉽게 축적되고 이는 다른 amphiphilic cation 제재인 diethyl-aminoethoxyhexestrol의 세포내 축적을 추적 조사한 실험에서도 증명된 바 있다²⁰. 리소솜 내에 들어온 amphiphilic cation 제재는 대부분 protonized 형으로 되어 다시 리소솜 단위막 밖으로 유리되지 못하고 리소솜 내의 인지질과 결합하여 약제-인지질 복합체를 형성한다¹⁶고 하며 Seydel 및 Wassermann¹⁷도 NMR-spectroscopy로 이를 입증한 바 있다.

Lullmann등¹⁶은 약제-인지질 복합체 형성으로 리소솜내 amphiphilic cation 제재와 인지질의 농도가 떨어져 계속적으로 amphiphilic cation 제재와 인지질이 리소솜 내에 들어오게 되고 이렇게 형성된 복합체는 리소솜 내 인지질분해 효소들의 공격에 저항하여 잘 분해되지 않으므로 인지질이 축적된다고 하였다. 그러나 Hostler등¹⁸⁻²⁰은 amphiphilic cation 제재 투여로 간에 인지질증이 유발되는 여러 연구에서 amphiphilic cation 제재가 리소솜 내의 인지질분해 효소인 phospholipase A와 C를 직간접으로 억제한다고 하였으며 이것이 인지질이 리소솜내에 축적되는 기전이라고 하였다.

본실험 1주군에서 관찰되는 결정성의 고전자밀도체가 기질내에 함유되어 있는 리소솜 봉입체는 리소솜 내에 인지질이 부분적으로 축적되어 있는 것으로 생각되고 비교적 규칙적으로 배열된 고 전자밀도의 다층막구조물로만 형성된 리소솜 봉입체는 인지질이 포화되어 있는 것으로 생각되나 이는 생화학적인 검색이 필요하다고 사료된다. 찌그러진 모양의 다양한 고 전자밀도의 리소솜 봉입체도 리소솜 내에 인지질이 포화되어 있고 리소솜 내의 효소 활성화가 거의 완전히 떨어진 잔류체(residual body)^{24,31}로 생각된다.

8주군에서 많이 관찰되는 분절상의 섬세한 막상구조물이 기질내에 함유되어 있는 리소솜 봉입체는 1주군에서 관찰되는 결정성의 고 전자밀도체가 기질내에 함유되어 있는 리소솜 봉입체와 같이 리소솜 내에 인지질이 부

분적으로 축적되어 있는 리소솜 봉입체와 같이 리소솜 내에 인지질이 부분적으로 축적되어 있는 것으로 생각되는 바, 이는 원래 존재하는 1차 리소솜에 인지질이 축적되고 있는 형상인지 또는 완전히 인지질이 리소솜 내에 포화되어 있는 리소솜 봉입체에 새로 생산된 1차 리소솜이 결합되어 인지질과 리소솜기질이 혼합된 것 인지는 본 실험만으로는 알 수가 없었다. Kupffer 세포에서 관찰되는 리소솜 봉입체의 형태를 시기적으로 보면 5주군에서는 주로 비교적 규칙적으로 배열하는 고 전자밀도의 막상구조물로만 형성된 리소솜 봉입체가 나타나고 8주군에서는 부분적으로 막상구조물이 느슨하게 형성되어 공포를 형성하는 리소솜 봉입체가 관찰되는데 이것들을 간세포에서 관찰되는 리소솜 봉입체들과 비교하여 보면 관찰되는 시기가 간세포에서 보다 늦은 것으로 인정되었다. 담관상피세포, 혈관내피세포 및 섬유아세포의 리소솜 봉입체도 나타나는 시기가 간세포나 Kupffer 세포보다 늦었다. 이러한 사실을 종합하여 보면 막상구조물인 리소솜 봉입체의 형태는 약제 투여기간 뿐만 아니라 세포의 종류에 따라 조금씩 다른데 이는 세포의 종류에 따라 축적되는 농도가 차이가 나는것^{5,28,29}을 의미한다고 사료되며, 따라서 리소솜 봉입체 형태는 리소솜내 인지질의 농도와도 관계가 있는 것으로 사료된다. 5주군의 Kupffer 세포에서 Golgi체가 많이 관찰되고 그 주위에 작은 소포들이 증가되어 있어 Kupffer 세포에서 어떤 물질이 왕성하게 생산되고 있는 것으로 생각되었으나 이러한 작은 소포가 acid hydrolase^{24,31}를 함유하고 있는지는 알 수 없다. 그러나 본 실험에서 미토콘드리아가 약간 증창되면서 가끔 변형된 미토콘드리아가 나타나고 8주군에서 내형질세망이 확장되어 있어 세포내에 신진대사가 왕성할 것으로 사료되며, 이때 autophagosome이 증가할 것으로 생각된다. Autophagosome이 증가하면 리소솜과의 상호 작용이 일어나²⁴ 리소솜의 기능에 변화를 초래할 것으로 생각된다. Sewell등¹⁵은 chloroquine과 같이 autophagosome과 리소솜 같은 소포들이 증가하였다 한다. Amiodarone 역시 chloroquine과 같이 autophagosome과 리소솜 같은 소포들을 증가시킬 것으로 생각되며, 따라서 amiodarone은 리소솜의 기능에 직간접적으로 영향을 줄 것으로 사료된다. 인체에 amiodarone이 장기간 투여된 경우 광학현미경적으로 간조직의 섬유화등 알코올성 간질환과 비슷한 소견이 관찰된다고 보고^{10,13}되어 있으나, 본 실험에서는 광학현미경적으로는 거의 이상

이 없었는데 이는 본 실험의 경우 amiodarone 투여 기간이 인체에 투여된 예에 비해 매우 짧아 광학현미경적인 형태학적 변화가 나타나지 않은 것으로 사료되고 이를 위하여 amiodarone을 장기간 투여하여 간의 인지질증을 형태학적으로 관찰함이 좋을 것으로 생각된다. 결론적으로 본 실험에서 amiodarone의 투여는 간에 인지질증을 유발시킨다는 사실을 형태학적으로 증명할 수 있었다. 이때 형성되는 리소솜 봉입체는 리소솜 내 amiodarone의 농도 및 인지질의 농도와 관계가 있고 amiodarone은 리소솜의 기능에 직간접적으로 영향을 줄 것으로 사료된다. 이에 대하여는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

쥐에게 amiodarone을 경구 투여하고 1,3,4,5 및 8주에 도살하여 간조직을 초미형태학적으로 관찰하였다. 가장 뚜렷한 소견으로서 간세포, Kupffer 세포, 담관상피세포, 혈관내피세포 및 섬유아세포의 세포질에 다양한 형태의 리소솜 봉입체가 관찰되었다. 이들은 1주군부터 관찰되었고 5주 및 8주군에서 훨씬 뚜렷하게 관찰되었다. 관찰된 리소솜 봉입체는 결절성의 고밀도가 기질에 함유되어 있는 봉입체, 비교적 규칙적으로 배열하는 다층막상 구조물, 찌그러진 모양의 다양한 고전자밀도체로써 결절성 및 막상구조물이 혼합되어 있는 것 및 분절상의 섬세한 막상구조물이 상대적으로 저전자밀도의 기질 내에 함유되어 있는 것 등 4가지 종류로 분류될 수 있었다. 이들은 종류에 관계없이 모든 실험군에서 골고루 관찰 되었으나 amiodarone 투여 시작 후 초기에는 결절성 고밀도체를 함유한 리소솜 봉입체와 다층막상 구조물이 많이 관찰되는 편이었고, 후기에는 찌그러진 모양의 다양한 고밀도체와 분절상의 섬세한 막상구조물이 기질내에 함유된 리소솜 봉입체가 잘 관찰되었다. 이상의 성격으로 보아 리소솜 봉입체는 인지질 대사장애로 형성되는 독특한 구조물로 인정되며, amiodarone도 인지질 대사장애를 일으키는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Charlier R, Deltor G, Tondeur R, Binon F: *Recherches dans la serie des benzofurannes. VII. Etude pharmacologique preliminaire due byty 1-2 (diiodo-3', 5'-beta-N-diethylamin-ethxy-4' benzoyl)-3 ben-*

- zofuranne. Arch Intern Pharmacodyn Ther 139:255-265, 1962*
- 2) Rowland E, Drikler DM: *Electrophysiological assessment of amiodarone in treatment of resistant supraventricular arrhythmias, Br Heart J 44:82-90, 1980*
- 3) Haffajee CI, Love JC, Chanada AT, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert JS: *Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tacharrhythmias. Circulation 67:1347-1355, 1983*
- 4) Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, Swerdlow CD, Mason JW: *Amiodarone: Clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug-refractory arrhythmias. Circulation 68:88-94, 1983*
- 5) zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ: *Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. J Am College Cardiol 3:1059-1071, 1984*
- 6) Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Holt DW, Storey GCA, Krikler DM: *Side effects of long-term amiodarone therapy. Circulation 67:45-51, 1983*
- 7) Raeder FA, Podrid PJ, Lown B: *Side effects and complication of amiodarone therapy. Am Heart J 109:975-983, 1985*
- 8) Delage C, Lagace R, Huard J: *Pseudocyanotic pigmentation of the skin induced by amiodarone: a light and electron microscopic study. Can Med Assoc J 112:1205-1208, 1975*
- 9) Pritchard DA, Singh BN, Hurley PJ: *Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. Br Heart J 37:856-860, 1975*
- 10) Simon JB, Manley PN, Brien JF, Armstrong PW: *Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease. N Engl J Med 311:167-172, 1984*
- 11) Soboa SM, Rakita L: *Pneumonitis pulmonary fibrosis associated with amiodarone treatment: a possible complication of a new antiarrhythmic drug. Circulation 65:819-824, 1982*
- 12) Lim PK, Trewby PN, Storey GCA, Holt DW: *Neurophathy and fatal hepatitis in a patient receiving amiodarone. Br Med J 288:1638-1639, 1984*
- 13) Poucell S, Ireton J, Valencia-Mayoral P, Downar E, Larratt L, Patterson J, Blendis L, Phillips MJ: *Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. Gastroenterology 86:926-936, 1984*
- 14) Phillips MJ, Poucell S, Patterson J, Valencia P: *Metabolic liver disease. In The Liver. Raven Press*

- New York, pp 308-311, pp 316-317, 1987
- 15) Sewell RB, Barham SS, LaRusso NF: *Effects of chloroquine on the form and function of hepatocyte lysosomes. Gastroenterology* 85:1146-1153, 1983
 - 16) Lüllmann H, Lüllmann-Rauch R, Wassermann O: *Lipidosis induced by amphiphilic cationic drug. Biochem Pharmacol* 27:1103-1108, 1978
 - 17) Seydel JK, Wassermann O: *NMR-studies on the molecular basis of drug-induced phospholipidosis-II. Interaction between several amphiphilic drugs and phospholipids. Biochem Pharmacol* 25:2357-2364, 1976
 - 18) Hostetler KY, Matsuzawa Y: *Studies on the mechanism of drug-induced lipidosis. Biochem Pharmacol* 30:1121-1126, 1981
 - 19) Hostetler KY: *Molecular studies of the induction of cellular phospholipidosis by cationic amphiphilic drugs. Fed Proc* 43:2582-2584, 1984
 - 20) Kubo M, Hostetler KY: *Metabolic basis of diethylamino ethoxy hexestrol-induced phospholipid fatty liver. Am J Physiol* 252:E375-E379, 1987
 - 21) Tjiong HB, Lepthin J, Debuch H: *Lysosomal phospholipids from rat liver after treatment with different drugs. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 359:63-69, 1978
 - 22) Tjiong HB, Debuch H: *Lysosomal Bis (Monoacylglycerol) phosphate of rat liver, its induction by chloroquine and its structure. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 359:71-79, 1978
 - 23) Pirovino M, Müller O, Zysset T, Honegger U: *Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: correlation of Morphological and biochemical findings in an animal model. Hepatology* 8:591-598, 1988
 - 24) de Duve C, Wattiaux R: *Functions of lysosomes. Ann Rev Physiol* 28:435-492, 1966
 - 25) Luft JH: *Improvement in epoxy resin embedding method. J Biophys Biochem Cytol* 9:403-414, 1961
 - 26) Reynolds ES: *the use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron Microscopy. J Cell Biol* 17:208-212, 1963
 - 27) Dake MD, Madison JM, Montgomery CK, Shellito JE, Hinchcliffe WA, Winkler ML, Bainton DF: *Electron microscopic demonstration of lysosomal inclusion bodies in lung, liver, lymph nodes, and blood leukocytes of patients with amiodarone pulmonary toxicity. Am J Med* 78:506-512, 1985
 - 28) Maggioni AP, Maggi A, Volpi A, D'Aranno V, Tognoni G, Giani P: *Amiodarone distribution in human tissue after sudden death during Holter recording. Am J Cardiol* 52:217-219, 1983
 - 29) Adams PC, Holt DW, Storey GCA, Morley AR, Collaghan J, Campbell RWF: *Amiodarone and its desethyl metabolite: tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy. Circulation* 72:1064-1075, 1985
 - 30) de Duve C, de Barsey T, Poole B, Trouet S, Tulken P, Hoof FV: *Lysosomotropic agents. Biochem Pharmacol* 23:2495-2531, 1974
 - 31) de Duve C: *Lysosomes revisited. Eur J Biochem* 137:391-397, 1983
- Abstract —
- ### Phospholipidosis of Liver Induced by Amiodarone
- Dong-Hoon Kim, M.D., Gium-Mi Jang, M.D.,
In-Soo Suh, M.D. and Tae-Joong Sohn, M.D.
- Department of Pathology, School of Medicine
Kyungpook National University*
- Ultrastructural study of the effects of amiodarone on the liver tissue was performed. Rats were fed with amiodarone containing diet and were sacrificed at 1st, 3rd, 4th, 5th and 8th weeks of experiment. Characteristic lysosomal inclusion bodies were appeared from first week, which were more prominent and increased in size at the 5th and 8th week of experiment. These inclusion bodies were found in hepatocytes, Kupffer cells, bile duct epithelial cells and fibroblasts but most prominent in hepatocytes. The lysosomal inclusion bodies could be divided into four types: those characterized by ① dense bodies with packed crystalloid contents, ② multilamellated bodies, ③ irregular shaped bodies with varying electron density and 4. dense bodies containing stacks of fine membranous structures.
- All types were found in all experimental groups. But the type 1 and 2 were predominant at early stage, while type 3 and 4 were more prominent at later stage According to these findings, the formation of the lysosomal inclusion body was a characteristic change in derangement of phospholipid metabolism. And amiodarone could induce disturbance of phospholipid metabolism in all kinds of cells in liver tissue.
- Key Words:** Phospholipidosis, Liver, Amiodarone

Legend for Figures

Key for Abbreviation

BC: Bile canaliculus	EN: Endothelial cell
EP: Bile duct epithelial cell	F: Fibroblast
G: Golgi apparatus	H: Hepatocyte
K: Kupffer cell	LI: Lysosomal inclusion
NU: Nucleus	M: Mitochondria

- Fig. 1a.** Hepatocyte, 1 week after amiodarone treatment. A few lysosomal inclusions are scattered in pericanalicular areas. Most of them are lamellated bodies and dense bodies with crystalloid contents ($\times 10,000$).
- Fig. 1b.** Hepatocyte, 5 weeks after amiodarone treatment. All typed lysosomal inclusions are scattered in pericanalicular areas ($\times 14,000$).
- Fig. 1c.** Hepatocyte, 8 weeks after amiodarone treatment. Lysosomal inclusions which are mostly dense bodies with stacks of fine membranous structures are scattered in perivascular areas. Small vesicles (arrow) are numerous ($\times 10,000$).
- Fig. 2a.** Hepatocyte, 1 week after amiodarone treatment. Lysosomal inclusions show densely packed crystalloid content in matrix ($\times 10,000$).
- Fig. 2b.** Hepatocyte, 5 weeks after amiodarone treatment. Lamellated bodies are noted ($\times 14,000$).
- Fig. 2c.** Kupffer cell, 5 weeks after amiodarone treatment. Lamellated bodies are noted ($\times 20,000$).
- Fig. 2d.** Hepatocyte, 8 weeks after amiodarone treatment. Most lysosomal inclusions reveal ratherly well-lamellated membranous structures. Golgi apparatuses are well developed ($\times 14,000$).
- Fig. 3a.** Kupffer cell, 5 weeks after amiodarone treatment. Most lysosomal inclusions reveal ratherly well-lamellated membranous structures. Golgi apparatuses are well developed ($\times 20,000$).
- Fig. 3b.** Kupffer cell, 8 weeks after amiodarone treatment. lamellated membranous structures are focally loosed to forming vacuoles ($\times 6,000$).
- Fig. 4.** Endometrial cell, 8 weeks after amiodarone treatment. Early staged lysosomal inclusions are scattered in the cytoplasm ($\times 14,000$).
- Fig. 5.** Bile duct epithelial cell, 8 weeks after amiodarone treatment. Early staged lysosomal inclusions are scattered in the cytoplasm ($\times 14,000$).
- Fig. 6.** Fibroblast, 8 weeks after amiodarone treatment. Early staged lysosomal inclusions are noted in the cytoplasm ($\times 8,000$).

