

Amiodarone에 의한 폐 손상 기전에 관한 형태학적 연구

경북대학교 의과대학 병리학교실

김은영 · 이상한 · 손윤경 · 손태중

Ultrastructural Study of Amiodarone-Associated Lung Injury

Eun Yung Kim, M.D., Sang Han Lee, M.D., Yoon Kyung Sohn, M.D. and Tae Joong Sohn, M.D.

Department of Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Taegu, Korea

Amiodarone, an antiarrhythmic drug, may exert pulmonary toxicity in some patients but the pathogenesis is not clear. This study was carried out to investigate the pathogenetic mechanism of pulmonary injury induced by amiodarone at dose of 100 mg/kg/day given to rats by intraperitoneal injection for 3 weeks. And the preventive effects of concomitantly injected steroid (10 mg/kg/day) on amiodarone induced pulmonary injury was also studied using bronchoalveolar lavage, light microscopy and transmission electron microscopy.

The results obtained were summarized as follows:

Mild lymphocytosis of bronchoalveolar lavage fluid was found in all experimental groups. Intracytoplasmic lamellar body formation was found in all types of pulmonary cells and type II pneumocytes revealed the earliest abnormal lamellar body formation. The capillary endothelial cells showed cellular swelling and detachment from underlying basement membrane at early phase of experiment and the edema of alveolar wall and interstitium were noted. Interstitial fibrosis and proliferation of type II pneumocytes were noted at late phase. The lungs of steroid injected groups revealed accumulation of lamellar bodies in all types of pulmonary cells but interstitial fibrosis was not occurred.

These findings support the concept that amiodarone is responsible for a drug-induced phospholipidosis and directly toxic to pulmonary endothelial and epithelial cells. And steroid may regress the progression of amiodarone induced pulmonary injury. (**Korean J Pathol 1995; 29: 10~23**)

Key Words: Amiodarone, Drug-induced phospholipidosis, Lung injury, Ultrastructure

서 론

Amiodarone(2-n-butyl-3', 5-diiodobenzofuran)은 진행성 협심증이나 심근경색등으로 유발되는 부정맥에 효과가 있는 약제로 특히 치명적인 심실성 빈맥에 탁월한 효과가 인정되며 최근 들어 그 사용이 증가되는 약제의 하나이다¹⁻⁴⁾. 그러나 amio-

darone은 장기간 사용할 경우 신체 각 부위에 인지질의 축적을 야기하여 전신적인 인지질증을 유발하는 것으로 알려졌다. 특히 결막과 피부에 축적되어 결막 침착물 형성이나 피부에 청색의 변색을 일으키고, 간기능 이상, 갑상선 기능 저하나 항진, 골수의 조혈 기능 저하, 혈액 응고 이상, 말초신경염 및 폐독성등을 유발한다^{1,3,5-8)}. 이중 폐에 대한 amiodarone의 독성은 이 약제의 사용으로 야기되는 부작용중 가장 치명적인 것으로 급성기에는 임상적으로 성인 호흡 곤란 증후군으로 알려진 미만성 폐포 손상 (diffuse alveolar damage, DAD)⁹⁻¹³⁾이나 간질성 폐렴을 유발하며 만성으로 진행할 경우 폐의 섬유화를 초래한다¹⁴⁻¹⁸⁾. 이와 같은

접 수:1994년 2월 4일, 게재승인:1994년 10월 13일
주 소:대구직할시 중구 동인 2가 101, 우편번호 700-422
경북대학교 의과대학 병리학 교실, 손윤경

폐에 대한 amiodarone의 독성은 경미한 경우 amiodarone의 사용을 중단하거나 steroid를 투여함으로써 증상이 완화될 수 있으나 만성화된 폐조직의 섬유화가 약제 중단 후에도 진행되는 경우가 있으며 이는 이미 심장 질환이 있는 환자에게 심폐기능 저하를 초래하여 부정맥을 동반한 기존의 심장 질환이 있는 환자의 경과에 상당한 영향을 미칠 수 있다¹⁸⁻²⁰).

Amiodarone은 cationic amphiphilic drug으로 반감기가 매우 길며^{21,22}, amiodarone과 주요 대사산물인 desethyl-amiodarone이 함께 체내에 축적되는데 주로 폐, 피하 지방조직, 간, 심장등에 축적되며 그 양은 대략 혈중농도의 10배에서 1,000배에 이른다²³⁻²⁵. 그러므로 치료중 혈중 amiodarone농도를 알아도 조직내 잔류하고 있는 amiodarone의 정확한 양은 측정하기가 곤란하다²³⁻²⁵. Amiodarone에 의한 폐 손상의 병리기전에 대해서는 많은 논란이 되고 있으나 확실하게 규명되지 않았으며 최근 약제의 직접적인 독성을 주장하는 가설과 체내 면역기전에 의한 간접적 손상으로 보는 가설이 가장 대두되고 있다²⁶. 약제의 직접적인 세포 손상을 시사하는 증거들로는 amiodarone은 세포내 인지질 분해 효소인 phospholipase A의 작용을 강력하게 억제하는 작용이 있어 세포내 인지질의 축적을 야기시키는 것으로 알려졌으며 이에 대해 생체내 실험²⁷⁻²⁹과 생체의 세포배양 실험^{30,31}등을 통하여 객관적으로 증명되었다. 또한 최근 인지질이나 유리 지방산등의 인지질 분해산물이 세포내에 축적될 경우 이들이 계면활성제의 역할을 하여 직접적으로 세포의 형질막을 파괴할 것이라는 가설도 있다^{32,33}. 그 외에도 amiodarone이 산소 유리기의 형성을 유도할 수 있으며 이로 인해 세포 손상이 초래 될 것으로 보는 견해도 있다³⁴. 한편 임상적으로 약제의 사용량이나 기간에 일치하지 않는 폐 손상이 있거나³⁵, amiodarone에 의한 폐 손상이 있는 환자에서 여러가지의 면역학적 marker가 관찰되며^{18,36,37}, 이들 환자의 기관 폐포 세척액에서 과민성 폐렴에서와 유사한 림프구 증다증과 T_H세포의 상대적 증가가 관찰되는^{19,38,39} 등 amiodarone의 직접적인 세포독성 보다는 이 약제의 사용으로 체내의 면역계가 자극을 받아 간접적으로 폐 손상을 유발할 것이라는 가설이 있다.

Amiodarone에 의한 폐 손상의 형태학적 변화는 주로 임상적으로 폐 손상의 증상이 있는 환자의 폐 조직 생검에서 관찰되었는데 간질성 폐렴이 가장 대표적인 병변이며 여기에는 간질의 염증과 부종, 폐포강내 포말세포의 축적과 제 2형 폐포세포의 증식 및 간질의 섬유화 등이 특징적이다^{9,14}. 또한 미만성 폐포 손상과 폐포강내 유리질막 형성, 폐쇄성 기관지염과 동반되는 기질성 폐렴 및 늑막강내 삼출등이 드물지만 보고되고 있다^{9,14,40,41}. 전자현미경상 세포내 한계막으로 둘러싸인 동심원상의 lamellar body가 폐포탐식세포와 제 2형 폐포세포등에서 관찰되며 이는 amiodarone에

의한 폐 손상에서 가장 특징적이며 잘 관찰될 수 있는 소견으로 알려져 있다^{9,14}. Amiodarone에 의한 폐 손상의 실험적 연구는 주로 세포의 배양을 이용한 생체의 실험이거나 장기내 약제의 축적등을 검사한 약리학 혹은 생화학적 연구들이며 생체내 약제 투여 후 일어날 수 있는 폐의 병변에 대해서는 체계적인 연구가 미흡한 실정이다.

저자들은 상기한 문헌적 지견을 바탕으로 amiodarone에 의한 폐 손상을 실험적으로 유발하여 그 경과를 형태학적으로 관찰하고 또한 arachidonic acid 대사산물등 염증 매개물의 생성을 억제하고 섬유아세포나 대식구의 작용을 억제함으로써 염증의 급성기 및 만성기에 작용하여 염증반응과 면역반응을 같이 억제시킬 수 있는 약제인 steroid를 병합투여하였을 경우 폐의 변화를 비교 관찰하여 amiodarone에 의한 폐 손상의 병발기전의 일단을 규명하고자 이 실험을 계획하였다.

재료 및 방법

1. 실험 동물

체중 200~250 g 되는 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐들을 일정 기간 동안 사육하여 건강이 양호하다고 생각되는 것을 실험에 사용하였다.

2. 실험 방법

실험에 사용한 amiodarone은 프랑스 Sanofi제약의 Cordarone(amiodarone hydrochloride)을 사용하였으며 스테로이드는 중근당의 프레드니솔론 주사약을 사용하였다. 또한 마취제는 한림제약의 엔토발을 사용하였다.

실험군은 amiodarone 단독투여군과 amiodarone과 steroid병합 투여군으로 나누었고 대조군은 0.5 ml의 생리식염수를 투여한 것으로 하였다.

Amiodarone 단독 투여군은 체중 1 kg 당 100 mg의 amiodarone을 생리 식염수에 희석하여 0.5 ml의 용액을 만들어 매일 1회 복강내 투여하였으며 amiodarone과 steroid병합투여군은 동량의 amiodarone과 체중 1 kg 당 10 mg의 프레드니솔론을 0.5 ml가 되도록 생리식염수에 희석하여 매일 1회 복강내 주사하였다.

실험 동물들은 임상적 소견을 관찰하면서 1일, 3일, 5일, 1주, 2주 및 3주 후에 폐 조직을 채취하여 기관 폐포 세척액과 폐조직을 채취하고 광학현미경적 검색과 투과전자현미경적 검색을 하였다.

기관폐포 세척액의 채취는 다음과 같이 하였다. 실험동물을 마취한후 양외위로 고정하여 늑골과 흉골을 절제한 후 기관적하부 기관지에 23 G의 polyethylene tube를 삽입하였다. 이곳으로 4 ml의 생리식염수

를 서서히 주사하고 잠시 후 다시 흡입하였으며 이와 같은 조작을 2회 반복하였다. 채취된 용액은 광학현미경적 검사를 위하여 95% 알코올에 고정하고 Giemsa 염색을 하여 관찰하였으며, 전자현미경적 검사를 위하여 1,500 rpm의 속도로 10분간 원심분리하여 침전물을 2.5% glutaraldehyde 용액에 1시간 고정한 뒤 통상의 방법에 따라 실시하였다.

3. 표본 제작 방법

폐 조직의 광학현미경적 재료는 10% 중성 formalin 에 고정하고 파라핀에 포매한 후 hematoxylin-eosin, periodic acid Schiff 염색 및 trichrome 염색을 하여 관찰하였다.

투과전자현미경 검사를 위하여 폐조직을 1 mm³의 크기로 자른 후 2.5% glutaraldehyde (0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, 0~4°C)에 2시간 동안 전고정하고, 1% osmium tetroxide (0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, 실온)에 2시간 동안 후고정하였다. 이어서 계열알콜로 탈수, propylene oxide로 치환한 후 epon mixture에 포매하여 중합 후 조직을 1 μm의 두께로 후박절하고 alkaline toluidine blue 염색을 하여 관찰대상 부위를 선정한 후, Porter Blum MT-2B ultramicrotome으로 DuPont diamond knife를 사용하여 40~60 nm로 초박절하고 lead citrate와 uranyl acetate로 이중 전자 염색을 하여 Hitachi H-7000 전자현미경으로 가속전압 75 kv에서 관찰하였다.

결 과

1. 기관지 폐포 세척액의 검사소견(림프구, 호중구 및 폐포대식구 분포비율)

Table 1에 제시된 바와 같이 amiodarone 단독 투여군 및 amiodarone과 steroid 병합 투여군 모두에서 대조군에 비하여 림프구가 다소 증가되었으나 통계학적 의의는 없었으며 amiodarone의 투여 기간 사이에도 유의한 상관관계는 없었다.

2. 광학현미경적 소견

1) Amiodarone 단독 투여군: Amiodarone 투여 1일 후 폐조직은 경한 폐포 모세혈관의 확장이 있었으며 폐포강은 잘 유지되어 있었다. Amiodarone 투여 3일 후 폐포 모세혈관의 확장과 울혈이 있었고 혈관내에 호중구 및 림프구가 간혹 출현하였다. 5일 후 폐포강내에 드물게 풍부한 포말성 세포질을 가진 폐포 대식구가 간혹 관찰되었으며 폐포 모세혈관의 울혈이 폐 조직 전반에 걸쳐 관찰되었다(Fig. 1). Amiodarone 투여 7일 후 폐포 간질의 부종과 모세혈관의 울혈이 현저하였고 폐포강내에도 장액성 삼출

Table 1. Types of cells and their percentages by BAL

	Macrophages	Lymphocytes	Neutrophils
Control	91.0±3.5%	4.0±2.0%	5.0±2.0%
Amiodarone			
1day	88.5±4.0%	7.0±3.5%	4.5±1.0%
3day	90.5±2.0%	4.5±2.0%	5.5±1.0%
5day	90.0±2.0%	6.5±3.0%	3.5±0.5%
7day	89.5±2.0%	8.0±2.1%	2.5±2.0%
2week	87.5±3.5%	6.5±4.5%	6.0±0.5%
3week	89.5±1.4%	6.5±2.5%	4.0±2.2%
Amiodarone + SPD*			
1day	92.5±3.5%	5.0±2.5%	2.5±2.0%
3day	93.0±5.0%	5.0±3.5%	2.0±0.2%
5day	89.5±4.0%	7.5±2.5%	3.0±0.5%
7day	89.0±4.5%	8.5±3.0%	2.5±1.0%
1week	90.0±3.0%	6.5±2.0%	3.5±0.5%
1week	89.0±3.0%	7.7±2.0%	3.3±0.5%

SPD* = steroid, N = 5 in each group

물이 간혹 관찰되었다. 폐포강내에는 다수의 포말세포가 있었고 폐포 벽에서도 간혹 포말세포를 볼 수 있었다. 폐포 모세혈관내에 호중구와 림프구의 침윤이 있었다. 2주 후 폐조직 전반에 걸쳐 폐포 간질의 부종과 폐포벽의 확장이 있었고 폐포강내에는 포말세포가 밀집하여 있었다. Amiodarone 투여 3주 후에는 폐포강 전반에 걸쳐 폐포강내에 포말세포의 침윤이 있었고 폐포벽은 부종으로 넓어졌으며 부위에 따라 교원섬유의 침착도 볼 수 있었다. 기관지나 폐포에 인접한 세기관지는 전 실험군에서 특이한 손상의 소견은 나타내지 않았다.

2) Amiodarone과 steroid 병합 투여군: Amiodarone과 steroid 병합 투여 1일째 폐조직에서 특이한 소견이 관찰되지 않았으며, 3일 후 폐조직은 경한 폐포 모세혈관의 확장과 울혈을 나타내었고 폐포 모세혈관내에 간혹 호중구의 침윤이 있었다. 5일 후 폐포강내에 포말세포가 부분적으로 밀집된 것이 관찰되었다(Fig. 2). 7일 후 폐포강내에 다수의 포말세포가 침윤되어 있었으며 폐포 모세혈관의 확장과 울혈이 있었다. 간혹 폐포강내에 장액성 삼출물이 저류되어 있었고 폐포벽도 경한 부종을 나타내었다. 병합 투여 2주 후 폐포강내에 포말세포가 밀집하여 있었으나 amiodarone 단독 투여군에서 관찰된 교원섬유의 침착이나 기질화의 소견은 뚜렷하지 않았다. 호중구와 림프구가 모세혈관내에 침윤하였으며 경한 폐포벽의 부종이 있었으나 섬유화는 보이지 않았다. 병합 투여 3주 후 폐포강내에 전반적으로 포말세포와 제 2형 폐포세포등이 밀집하였으며 간혹 교원섬유의 침착이 있었으나 amiodarone 단독 투여군에서 보이는 진행된 기질화

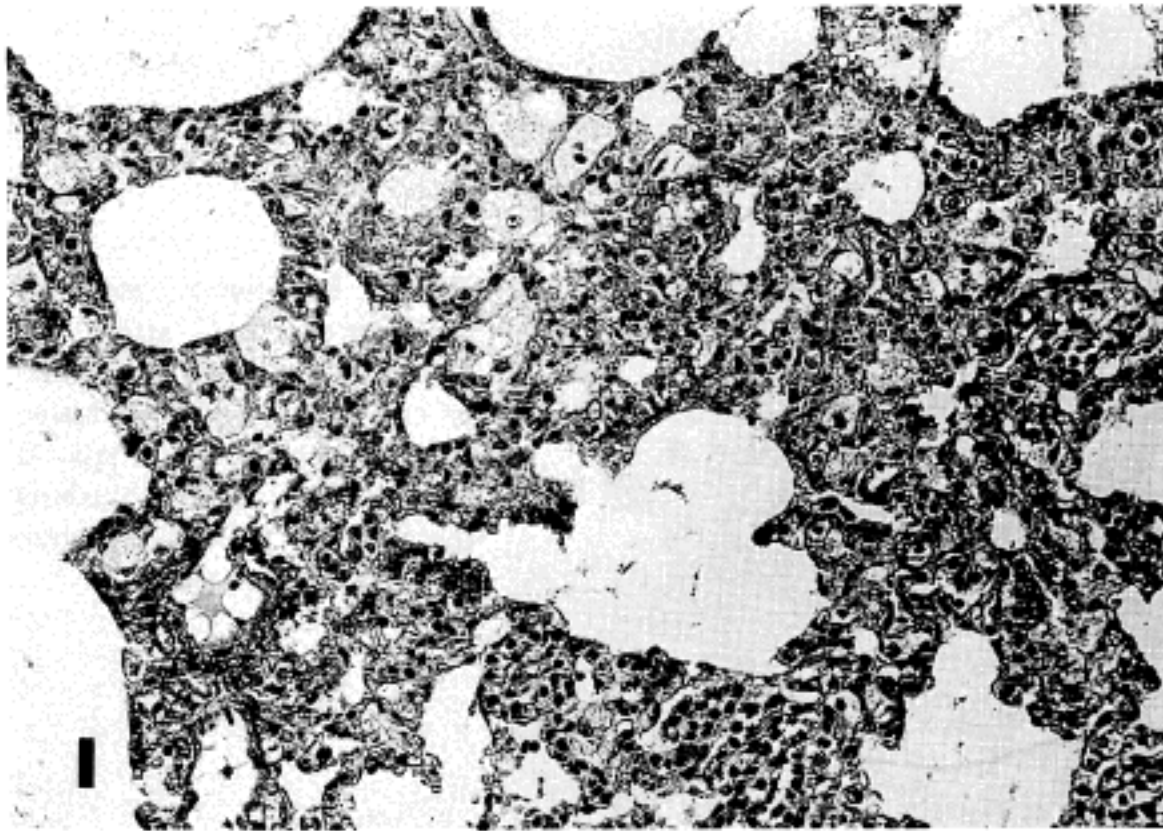


Fig. 1. Light micrograph of lung, 5 days after amiodarone (AM) administration, rat. The alveolar spaces are filled with foamy cells. Congestion of pulmonary capillary is noted. H & E, $\times 200$

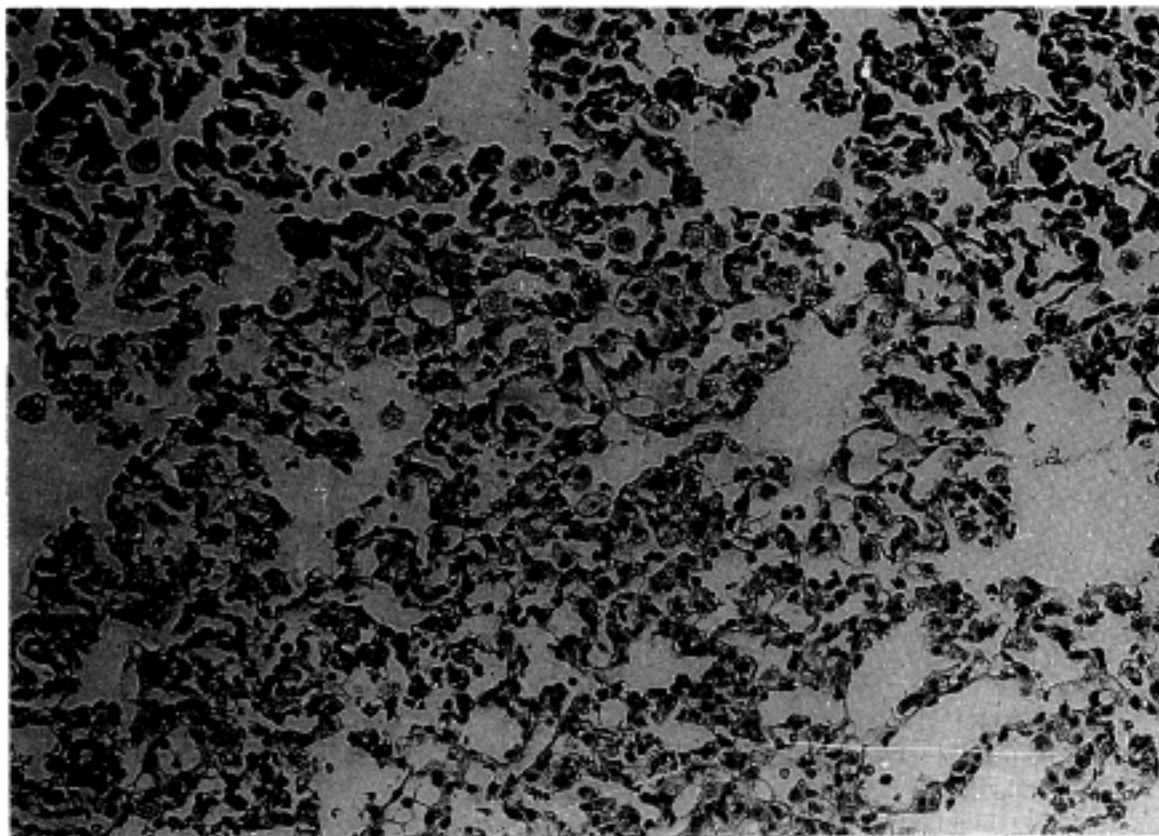


Fig. 2. 5 days after AM and steroid (ST) administration, lung, rat. Several foamy cells are scattered in the alveolar spaces. $\times 200$

의 소견은 관찰되지 않았다. 폐포벽은 부종과 울혈이 있었으나 섬유화의 소견은 볼 수 없었다.

3. 전자현미경적 소견

1) Amiodarone 단독 투여군: 투여 1일 후 폐포 모세혈관 내에 호중구의 침윤이 있었으며 내피세포와 제 1형 폐포세포는 잘 유지되어 있었다. 제 2형 폐포세포내에 크고 불규칙한 모양을 한 lamellar body가 관찰되었는데 이들은 원래 있던 lamellar body를 압

박하거나 주위로 미는 듯한 모양을 취하였다(Fig. 3).

Amiodarone 투여 3일 후 폐포 모세혈관 내강에는 다수의 적혈구와 호중구 및 림프구등이 모여 있었으며 모세혈관 내피세포와 제 1형 폐포세포의 세포질내에 전자밀도가 높은 lysosomal inclusion body가 자주 출현하였는데 이들 중 일부에서는 층상 구조를 나타내었으며 내피세포의 세포질은 부분적인 종창을 보였고 제 2형 폐포세포내에는 다수의 크기가 다른 lamellar body가 관찰되었다. 폐포강내에는 2차 lysosome과 세포 소기관이 많은 폐포 대식구들이 자주 관찰되었

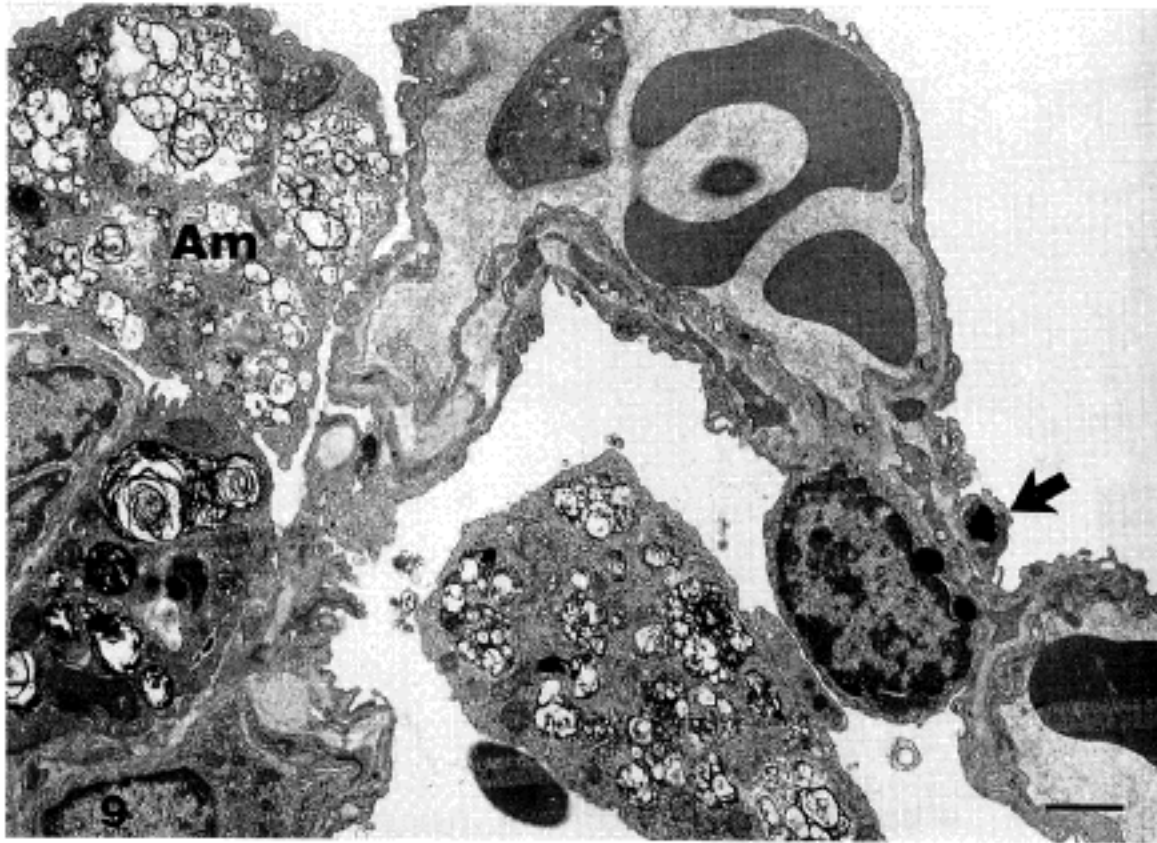


Fig. 3. Electron micrography of lung, 1 day after AM administration, rat. Abnormally enlarged lamellar inclusion (*) is formed in type II pneumocyte with pushing margin (arrow). Uranyl acetate and lead citrate, $\times 8,500$

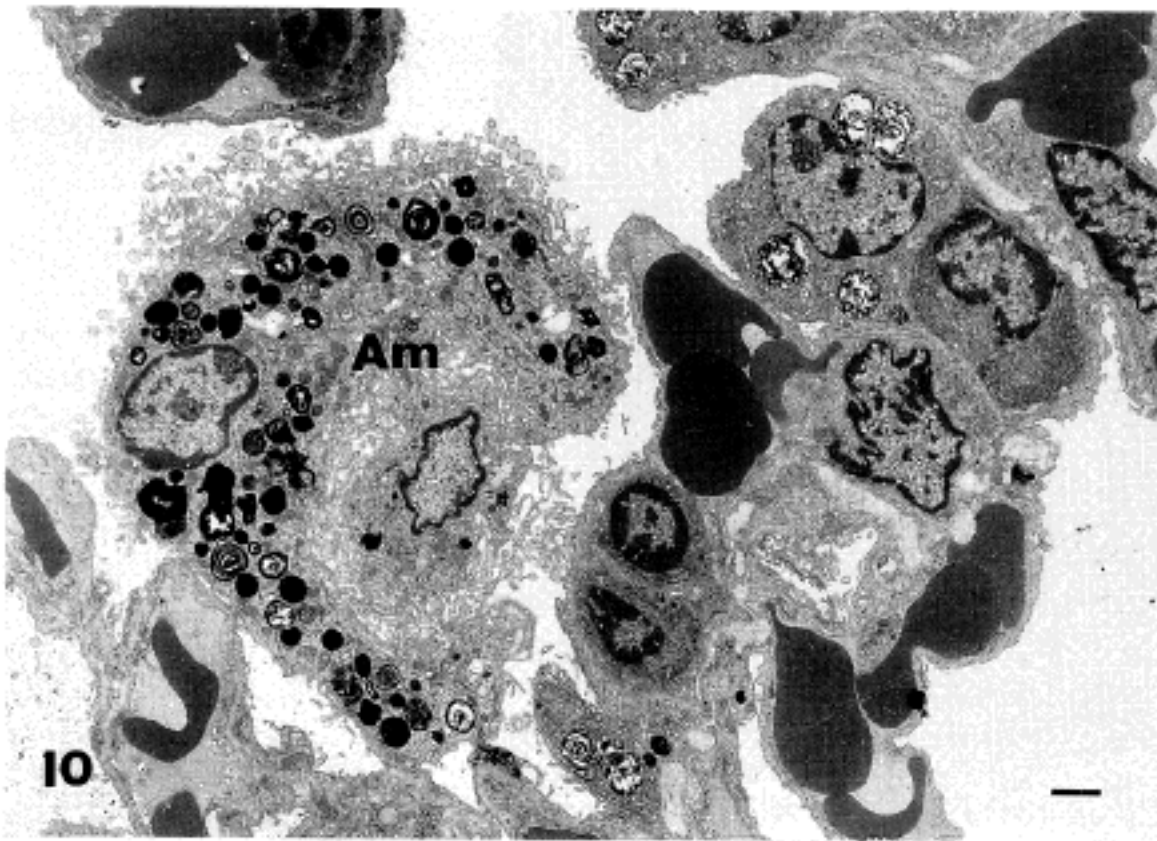


Fig. 4. 7 days after AM administration, lung, rat. Well formed lamellar bodies are found in type I pneumocyte (curved arrow) and interstitial cell (arrow). A few electron dense bodies (arrow head) are present in the neutrophil. $\times 8,500$

다.
Amiodarone 투여 5일 후 전자 밀도가 높은 lamellar body가 제 1형 폐포세포와 내피세포의 세포질내에 다수 관찰되었으며 내피세포의 종창이 뚜렷하였다. 또한 폐포벽의 부종과 섬유아세포의 침윤이 있었고 제 2형 폐포세포내에서 불규칙한 굴곡을 가진 lamellar body를 볼 수 있었다. 폐포강은 다수의 lamellar body를 가진 폐포대식구와 제 2형 폐포세포들이 모여있었다.

7일 후에는 폐포세포와 내피세포의 세포질내에서 뿐만 아니라 폐포벽의 간질세포내에서도 전자밀도가 높은 lamellar body들이 다수 관찰되었으며 폐포 모세혈관내에는 다수의 호중구와 림프구의 침윤이 있었다 (Fig. 4). 모세혈관 내피세포는 세포질의 종창이 있었고 세포질의 일부가 수포를 형성하거나 기저막으로부터 탈락되었다. 또한 파괴된 내피세포에 인접한 폐포벽은 간질의 부종을 나타내었으며 부위에 따라 불규칙한 교원섬유 다발의 침착과 폐포벽의 비후가 있었다

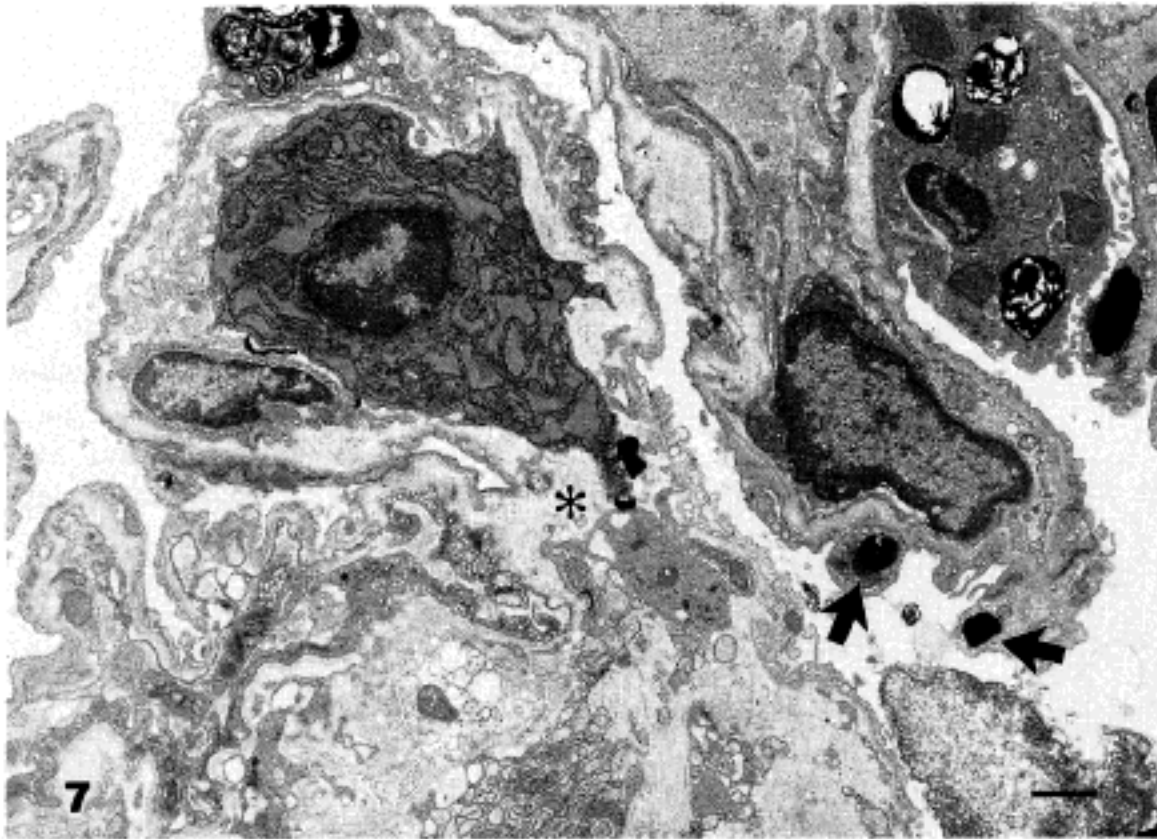


Fig. 5. 7 days after AM administration, lung, rat. Deposition of thick collagen bundles (Co) in alveolar interstitium is seen. Many electron dense lamellar bodies are scattered in pneumocytes (arrow) and neutrophil (arrow head). $\times 5,000$

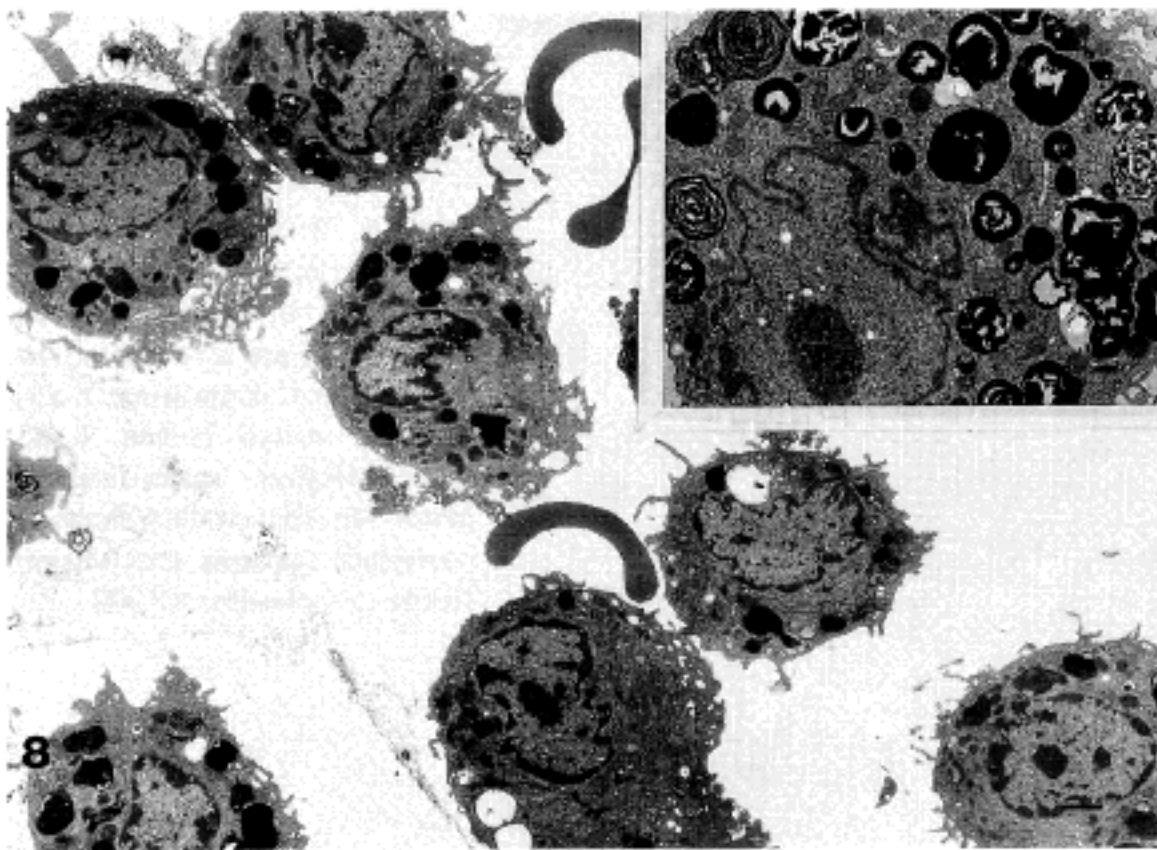


Fig. 6. 2 weeks after AM administration, lung, rat. Destruction and detachment of capillary endothelial cells (open arrow) is seen. The vascular space is filled with red blood cells and necrotic cell debris. $\times 8,500$

(Fig. 5). 제 2형 폐포세포는 세포소기관의 부종과 변성이 있었고 정상적인 lamellar body는 오히려 감소하였으며 대신 크고 불규칙한 lamellar body가 존재하였다. 혈관내에 침윤한 호중구의 세포질내에도 다수의 전자밀도가 높은 구조물들이 관찰되었으며 이들은 부분적으로 충상 구조를 하여 다른세포내의 lamellar body와 유사한 모양을 하였다(Fig. 5). 폐포강내에는 폐포 대식구들이 밀집하여 있었는데 이들은 다양한 모양의 lamellar body를 가지고 있었으며 비교적 풍부

한 세포 소기관과 세포질 돌기가 풍부하였다. 적혈구와 호중구등이 폐포강내에서 관찰되었다.

Amiodarone 투여 2주 후 폐포 모세혈관내에는 파괴된 세포 부산물과 적혈구 및 염증 세포등이 가득 차 있었고 폐포 모세혈관 내피세포는 세포질의 종창과 탈락 및 파괴의 소견을 나타내었고 다수의 전자밀도가 높은 inclusion body가 세포질내에 존재하였다(Fig. 6). 제 1형 폐포세포 역시 세포질내에 다수의 inclusion body를 가지고 있었으며 이들도 세포질의 돌기

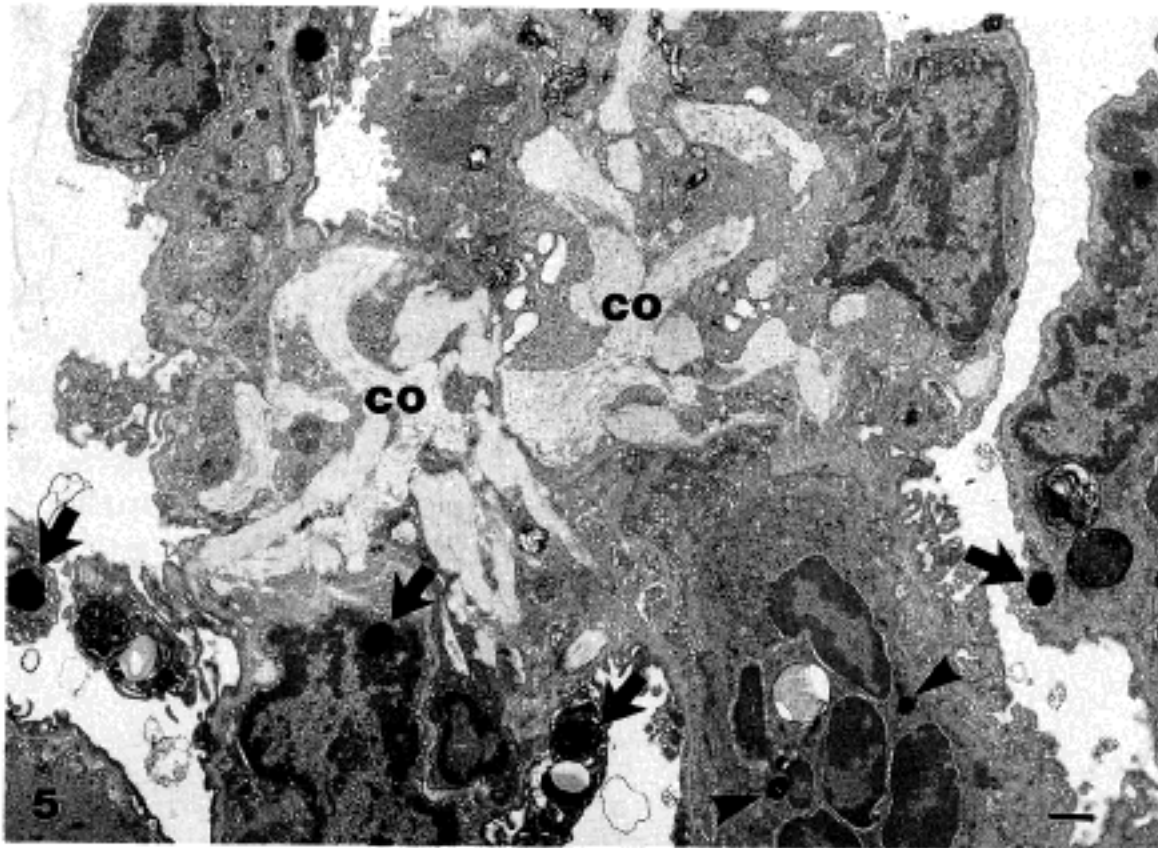


Fig. 7. 2 weeks after AM administration, lung, rat. A few electron dense bodies (arrow) are present in type I pneumocytes. Interstitial edema(*) with collagen(Co) lay-down is seen. $\times 7,000$

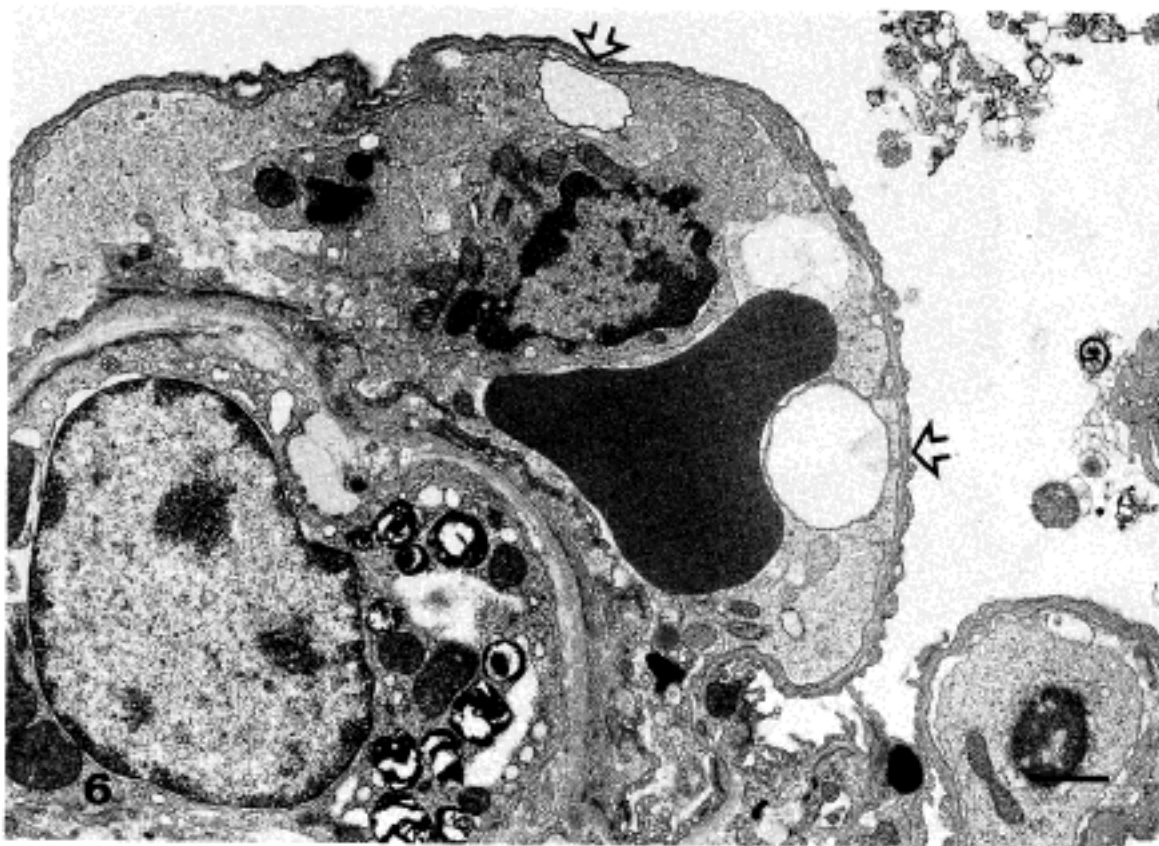


Fig. 8. 2 weeks after AM administration, lung, rat. Most of the cells in bronchoalveolar lavage fluid are alveolar macrophages(Am) containing many electron dense bodies. 3,400. Inset: Higher magnification. Many lamellar bodies showing variegated features are present in the cytoplasm. $\times 8,500$

형성이나 탈락을 보였고 상대적으로 제 2형 폐포세포의 수가 증가되었다. 폐포 벽은 섬유화와 부종으로 불규칙하게 비후되어 있었고 섬유아세포의 증식이 있었으며 간질세포의 세포질 내에도 다수의 lamellar body가 관찰되었다(Fig. 7). 폐포강내에는 다수의 lamellar body를 가진 폐포 대식구가 밀집하였으며(Fig. 8) 유리된 막성 구조물들이 주위에 흩어져 있었는데 이들은 주로 lamellar body와 같은 층상 구조를 하였으며 그외에도 지분모양을 한 것도 관찰되었

다.

Amiodarone 투여 3주 후 폐포 내피세포는 현저한 파괴의 소견을 나타내었고 모세혈관 내강은 적혈구와 염증세포 및 세포파괴 부산물들이 차 있었다. 폐포세포와 내피세포의 세포질에는 다수의 inclusion body가 있었으며 부위에 따라 제 1형 폐포세포가 파괴되어 탈락되었으며 상대적으로 제 2형 폐포세포의 증가가 있었다. 폐포 벽은 섬유화로 비후되어 있었고 많은 수의 섬유아세포가 있었으며 간질세포내에서도 다수의

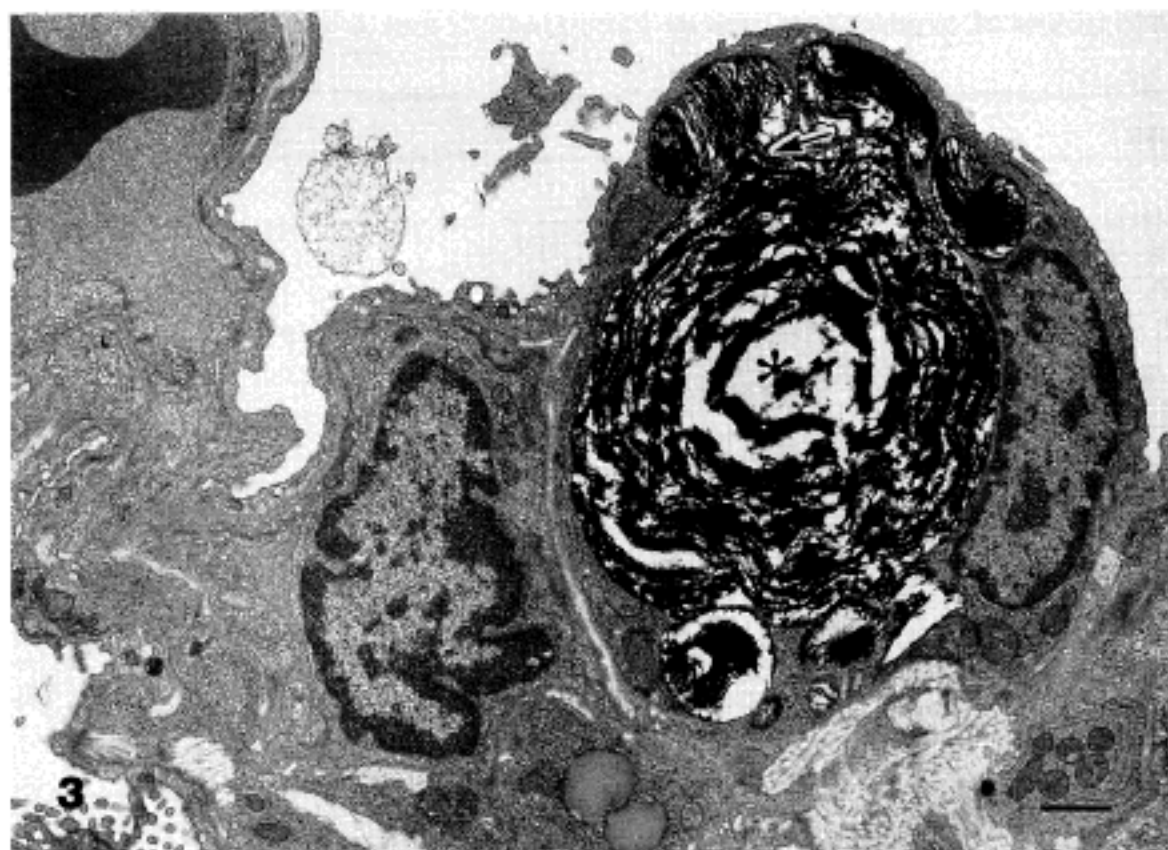


Fig. 9. days after AM and ST administration, lung, rat. Alveolar macrophages containing many lamellar bodies are present in alveolar space. Electron dense depositions(arrow) are present in pneumocyte. $\times 7,000$

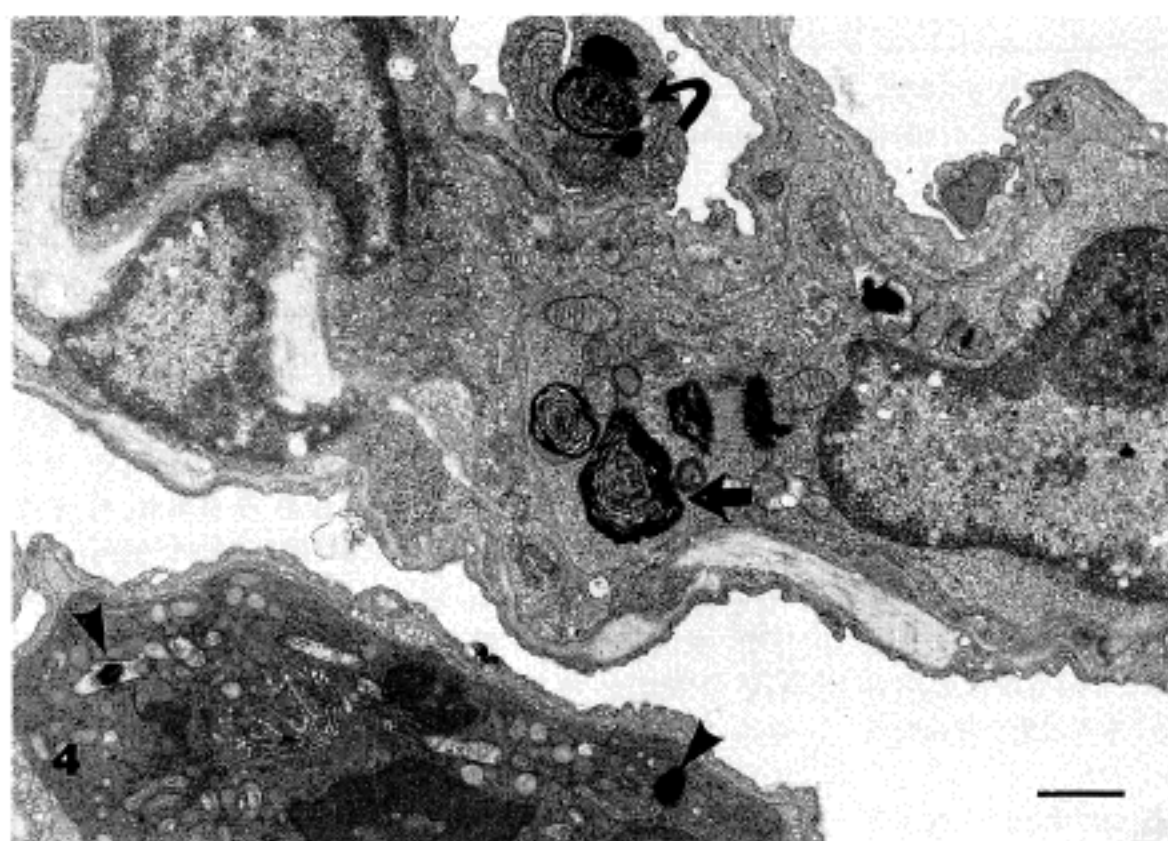


Fig. 10. 3 weeks after AM and ST administration, lung, rat. Type II pneumocytes are increased and the vascular spaces are relatively well preserved without septal fibrosis. Large alveolar macrophages(Am) are present in alveolar space. $\times 3,400$

lamellar body를 볼 수 있었다. 폐포강은 lamellar body를 가진 폐포 대식구와 제 2형 폐포세포로 가득 차 있었다.

2) Amiodarone과 steroid 병합 투여군: Amiodarone과 steroid 병합 투여한 1일 제 폐포 모세혈관 내강은 확장되어 있었고 적혈구와 호중구등이 침윤되었다. 내피세포와 폐포세포는 잘 유지되어 있었다. 3일 후 내피세포와 제 1형 폐포세포내에 전자밀도가 높은 inclusion body가 출현하였으며 제 2형 폐포세

포내에도 큰 lamellar body가 형성된 것이 관찰되었다. 또한 폐포강내에 다수의 2차 lysosome을 가진 폐포 대식구들이 있었고 유리된 막성 구조물들도 관찰되었다.

5일 후 모세혈관 내피세포와 제 1형 폐포세포내에 다수의 lamellar body가 있었으며 내피세포의 종창이 관찰되었다. 다수의 lamellar body를 가지는 폐포 대식구가 폐포강내에 있었다.

병합 투여 7일 후 내피세포와 폐포세포내에 다수의

Table 2. Characteristic pathologic findings of experimental group I(amiodarone) and group II(amiodarone and steroid)

	3 days		7 days		21 days	
	I	II	I	II	I	II
LB* Formation						
En**	+	+	+	+	+	+
Type I Pn***	+	+	+	+	+	+
Type II Pn [†]	+	+	+	+	+	+
Alv Mac**	-	-	+	+	+	+
Int Cell***	-	-	+	+	+	+
Cell Change						
En	±	-	+	±	+	±
Type I Pn	(swelling)	-	(detach)	-	(necrosis)	-
	-	-	±	-	+	-
			(swelling)		(necrosis)	
Type II Pn	-	-	-	-	+	-
					(proliferation)	
Fibrosis	-	-	+	-	+	-

LB*; lamellar inclusion body, En**; endothelial cell, Type I Pn***; type I pneumocyte, Type II Pn[†]; type II pneumocyte, Alv Mac**; alveolar macrophage, Int cell***; interstitial cell

lamellar body가 관찰되었으나 내피세포의 현저한 종창이나 탈락은 보이지 않았으며 따라서 폐포벽의 비후나 섬유화가 뚜렷하지 않았다. 폐포강내에는 다수의 lamellar body를 가진 폐포 대식구가 밀집하여 있었다(Fig. 9).

2주 후 폐포강내에 다수의 폐포 대식구와 제 2형 폐포세포가 있었으며 유리된 막성 구조물도 자주 관찰되었다. 폐포세포와 내피세포는 세포질내 전자밀도가 높은 inclusion body를 많이 가지고 있었고 세포질의 종창과 부분적인 탈락을 볼 수 있었다. 그러나 amiodarone 단독 투여군과 같은 불규칙한 폐포벽의 비후와 섬유화는 없었다.

병합 투여 3주 후 폐포강내에는 lamellar body를 많이 가지고 있는 폐포 대식구와 제 2형 폐포세포가 많이 있었으며 유리된 막성 구조물도 자주 관찰되었다. 폐포세포와 내피세포에는 많은 수의 전자밀도가 높은 inclusion body를 볼 수 있었으나 현저한 세포질의 종창이나 탈락의 소견은 2주 군에 비하여 오히려 감소하였다. 또한 폐포 모세혈관 내강은 비교적 잘 유지되어 있었으며 섬유아세포의 침윤이나 교원섬유의 침착등 간질의 섬유화의 소견은 볼 수 없었다(Fig. 10).

이상의 형태학적 소견을 다음과 같이 요약하였다 (Table 2).

고 찰

Amiodarone은 난치성 심장 부정맥에 대한 탁월한 치료효과가 있어 그 사용이 점차 증가되고 있는 약제 중의 하나이나¹⁻⁴⁾ 이 약제의 사용후 유발되는 폐 손상은 치명적인 부작용으로 이 약제의 사용에 있어 해결되지 않는 문제점으로 남아있다⁹⁻¹⁹⁾. Amiodarone에 의한 폐 손상은 이 약제가 임상에 이용된지 약 15년 후인 1980년 처음 알려졌다⁴²⁾ 그 이후 이에 관한 많은 증례들이 보고되고 있다. 이 약제에 의한 폐 독성의 빈도는 보고자에 따라 0%에서 61%까지 상당한 차이가 있는데^{9, 10, 13, 43-47)} 일반적으로 amiodarone 사용환자의 약 5~7%에서 폐손상이 유발되는 것으로 추정되고 있으며¹⁾ 폐 손상으로 인한 사망율도 약 10%에 달한다^{1, 13, 47, 48)}. 이와 같은 amiodarone에 의한 폐 손상의 빈도는 지역적으로도 다소 차이를 보이는데 프랑스를 위시한 유럽 보다는 미주 지역에서 훨씬 높은 빈도를 나타내고 있는데 이는 심장 질환자의 수나 약제의 사용량등에 기인할 것으로 보고있다⁴⁴⁾. 임상적으로 amiodarone에 의한 폐 질환의 양상은 사람에 따라 다양한데 병리학적으로 급성기의 간질성 폐렴과 만성적인 간질성 폐 섬유화가 문제되고 있으며 그외 전격적으로 진행되는 급성 성인 호흡곤란증후군을 일으

키는 미만성 폐포 손상이나 호중구성 폐포염, 혹은 기질성 폐렴이나 폐쇄성 세기관지염 혹은 국소적 간질성 폐렴, 늑막 삼출등이 유발된 보고들이 있다^{9, 18, 40, 41}). 그러나 이와 같은 폐의 손상이 있더라도 환자의 증상이나 방사선 검사 소견이 비특이적이고 사람에 따라 다양하므로 진단에 어려움이 많다.

Amiodarone에 의한 폐 손상의 병리기전은 아직 많은 논란이 되고 있으나 확실하게 규명되어 있지 않으며 현재 약제의 직접적인 독성에 의한 손상이라는 것과 간접적인 기전에 의한 손상등 두 가지의 가설로 대별될 수 있다. 간접적인 기전을 주장하는 이유로는 이 약제의 일일 사용량이나 혈중 농도에 거의 관계 없이 폐 손상이 유발될 수 있으며 환자의 폐조직내에서 C₃나 면역글로부린이 침착되는 것을 볼 수 있고 기관 폐포 세척액에서 IgM 등의 수치가 증가하는등 면역반응이 일어남을 시사하는 소견이 있고 환자의 기관 폐포 세척액에서 호중구와 림프구가 증가하며 특히 T-suppressor세포가 상대적으로 증가하는등 과민성 폐렴에서와 유사한 변화를 보인다는 것이다^{18, 19, 35-39}). 반면 약제의 직접적인 독성을 시사하는 소견들로는 amiodarone의 사용량이 많고 그 기간이 길수록 폐 손상의 빈도가 증가되며^{6, 9, 42}) 폐 손상이 일어난 환자의 많은 수에서 과민반응이나 면역반응을 시사할 만한 증거가 발견되지 않았으며 일시적으로 amiodarone의 투여를 중지한 뒤 일정 기간 후 다시 약을 투여하여도 과민성 폐렴이 유발되지 않는다는 점등이다^{12, 13}).

본 실험은 amiodarone의 투여로 유발될 수 있는 폐의 병변을 관찰하고 그 병리기전의 일단을 형태학적으로 규명하고자 하였으며 얻어진 성적은 다음과 같다. 체중 1 kg당 100 mg의 amiodarone을 복강내로 투여한 경우 1일 후 2형 폐포세포내에 원래 존재하는 균일한 크기와 모양의 층상구조를 한 lamellar body와는 달리 비정상적으로 크고 불규칙한 모양을 한 lamellar body가 관찰되었는데 이들은 인접하고 있는 원래의 층상 구조물을 압박하거나 세포 주변부로 밀고 있는 양상을 나타내었고 간혹 주위의 lamellar body와 접합하거나 연결된 모양을 보였다. 이때 2형 폐포세포의 소기관은 다소 감소하였으며 폐포강으로 돌출되는 microvilli가 다소 소실되는 가역적인 세포 손상이 함께 관찰되었다. Amiodarone 투여 3일 후 폐포 모세혈관의 내피세포와 1형 폐포세포의 세포질내에서 전자밀도가 높은 dense body가 다수 출현하였으며 이들 중 일부는 층상구조를 나타내었다. 이어 amiodarone의 투여기간이 증가할 수록 폐포벽의 섬유아세포나 간질세포내에서도 lamellar body가 관찰되었으며 모세혈관내로 침윤된 호중구내에서도 dense body나 lamellar body를 볼 수 있었다. 또한 폐포강내에는 3일 후 부터 전자밀도가 높은 다양한 모양의 lysosome을 가진 폐포 대식구들이 다수 출현하였으며 약제 투여기간이 증가함에 따라 세포질의 거의 대부분을

lamellar body가 차지한 소위 포말세포로 폐포강이 가득 차게 되었으며 그 사이에 유리된 막성 구조물들이 많이 있었다. 또한 폐포 모세혈관은 초기에 혈관의 확장과 울혈이 있었고 호중구와 림프구가 다수 혈관강내에 침윤하였다. amiodarone 투여 3일 후 부터 내피세포의 중창과 세포질의 돌기형성등 가역적인 손상의 소견이 관찰되었으며 폐포벽의 부종이 동반되었고 시간이 경과함에 따라 내피세포의 파괴와 탈락이 뚜렷해지고 폐포벽과 간질의 부종이 있었다. 또한 1주 후 부터 간질에 섬유아세포가 다소 증가하고 주위에 불규칙한 교원섬유의 다발이 침착되었으며 이는 점차 진행되는 양상을 하였으며 이때 1형 폐포세포는 파괴되어 탈락하였고 대신 2형 폐포세포가 증가하였다. 이상의 소견으로 amiodarone을 투여할 경우 폐조직 세포내에 지방대사의 장애를 초기부터 초래하며 이는 형태학적으로 세포질내 불규칙한 크기와 모양을 한 lamellar body의 축적으로 나타남을 알 수 있다. 이러한 지질대사의 장애로 인한 인지질의 축적은 세포질내 풍부한 지질 성분을 본래부터 가지고 있는 2형 폐포세포에서 가장 먼저 관찰되며 이어 폐를 구성하는 모든 세포와 호중구등 혈구세포에서도 관찰된다. 또한 내피세포와 1형 폐포세포내 지질의 축적을 시사하는 형태학적 소견과 더불어 모세혈관내 호중구와 림프구등 염증세포의 침윤이 있고 이어 내피세포의 손상이 유발되며 이어 폐포벽과 간질의 부종이 유발된다. 이와 같은 일련의 형태학적 소견은 amiodarone에 의한 폐 손상에 있어 지질대사의 장애가 초기 세포 손상을 유발하는 중요한 요소로 작용할 것임을 시사하는 소견이라 볼 수 있다. amiodarone은 phospholipase A의 작용을 억제함으로써 세포내 지질대사를 저해하고 인지질의 축적을 야기하는 약제로 특히 폐 혈관 내피세포에 강한 독성을 가진다²⁷⁻³¹). 폐 혈관 내피세포의 배양 실험에서 임상적으로 치료용량에 해당되는 농도를 배지에 투여할 경우 수 시간내에 세포내 인지질의 축적이 일어나고 약제의 독성으로 세포에 비가역적인 상해까지 유발되며^{30, 31}). 또한 인지질의 축적외에도 amiodarone이 직접적으로 폐포세포에 작용하여 산소 유리기를 산생하여 이로 인하여 세포막의 파괴가 초래될 수 있다³⁰). 본 실험에서도 amiodarone 투여후 초래된 폐포 벽의 부종이 심한 염증세포의 침윤 없이 내피세포의 파괴를 동반하였으며 폐포강내 다수의 유리된 막성 구조물들이 관찰되었는데 이와 같은 소견은 bleomycin이나 paraquat와 같이 유리기를 만들어 직접적으로 폐 손상을 유발하는 것으로 알려진 약제투여 후 유발되는 폐 손상에서 볼 수 있는 소견과 유사하다^{50, 51}). 이와 같이 amiodarone에 의한 폐 손상이 유리기에 의한 폐 손상과 형태학적으로 유사한 특징을 나타낸다는 것은 amiodarone이 세포내 인지질의 축적 뿐 아니라 유리기에 의한 세포손상을 같이 유발할 가능성을 시사하는 소견이라 생각된다. 최근 세포내

인지질이나 인지질의 대사산물인 유리지방산이나 지방산 에스테르등이 세포내 축적될 경우 세포막이나 세포소기관을 둘러싸는 한계막에 계면활성제와 같은 역할을 하여 lipid bilayer구조를 파괴하여 세포손상을 야기할 것이라는 가설들이 대두되고 있으며 이는 위폐양이나 폐기종등의 질병에서 또 다른 하나의 병발기전으로 설명하려는 시도가 있다. 본 실험에서도 amiodarone의 투여후 인지질의 축적과 함께 세포의 가역적인 손상이 초래되었으며 이어 폐포벽의 부종과 폐포강내 대식구의 축적등으로 인한 허혈성 손상등으로 폐포벽의 미만성 손상이 초래되었을 것으로 생각된다. 또한 여기에 폐포 모세혈관내에 침윤한 호중구와 림프구등 염증세포도 내피세포의 파괴와 폐포벽의 부종등에 관여하였을 것으로 보여진다.

본 실험에서 steroid와 amiodarone의 병합 투여시 lamellar body의 세포내 축적은 amiodarone 단독 투여군에서와 같은 정도로 관찰되었으며 폐포 모세혈관내 염증세포도 다소 침윤되었다. 또한 내피세포의 부종과 탈락도 유사한 정도로 관찰되어 steroid는 초기 amiodarone에 의한 간질성 폐포 부종이나 세포내 인지질의 축적을 억제할 수 없을 것으로 생각된다. 그러나 시간이 경과하여도 단독 투여군에서 관찰된 부종의 증가나 폐포벽에 교원섬유의 침착과 섬유아세포의 침윤 및 간질성 폐 섬유화로 진행되는 양상은 관찰되지 않았으며 이러한 소견은 steroid투여가 초기 amiodarone에 의한 폐 부종을 예방하는 효과는 없으나 만성적인 간질성 섬유화로 진행되는 것을 억제하는 효과가 있을 것으로 생각된다. Steroid는 염증 및 면역 반응을 광범위하게 저하시킬 수 있는 약제로 각종 염증성 질환이나 면역질환에 널리 쓰이는 약제이다. 이는 arachidonic acid 대사산물 생성을 억제하고 호중구를 위시한 각종 염증세포에 작용하며 그외 kinin계와 보체계등에 영향을 미쳐 염증의 급성기 반응을 경감시킬 뿐만 아니라 섬유아세포의 증식이나 migration inhibitory factor의 작용을 억제하는 등 만성 염증에서 일어나는 조직의 섬유화를 같이 억제하는 효과가 있으며⁵²⁻⁵⁵⁾, T 림프구의 작용을 저하시킴으로 세포매개성 면역반응도 같이 억제시키는 약제이다^{56,57)}. 임상적으로 amiodarone에 의한 폐손상이 있는 환자에서 steroid를 투여할 경우 증상을 완화시키고 간질성 부종등 초기 폐 병변의 호전과 만성으로 경과할 경우 간질 섬유화를 다소 저하시킨다는 보고가 있으며^{18-20,58)} 이는 본 실험의 성적과 부합되는 소견이다.

이상의 성적을 요약하면 amiodarone은 폐를 구성하는 모든 세포의 세포질내에 인지질의 축적을 유발하며 약제의 투여 횟수가 증가함에 따라 내피세포와 폐포세포의 손상이 일어났으며 이는 폐포벽과 간질의 부종과 섬유화로 진행되었다. 또한 steroid를 병합투여하였을 때 세포내 인지질의 축적과 내피세포의 손상등

은 관찰되었으나 시간이 경과하여도 섬유화로 진행되지 않았다. 이상의 성적과 문헌적 지견을 종합하여 amiodarone에 의한 폐 손상의 일차적인 원인은 약제에 의한 인지질의 축적등 직접적인 작용에 있을 것으로 생각되며 steroid는 amiodarone에 의한 인지질의 축적을 억제할 수 없으나 만성적인 섬유화로의 진행은 다소 완화시킬 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

효과적인 항부정맥제인 amiodarone은 장기간 사용할 경우 폐 손상을 유발하는 것으로 알려져 있으나 그 병리기전은 규명되어 있지 않다. 저자는 amiodarone에 의한 폐손상의 기전에 대하여 알아보기 위하여 amiodarone(100 mg/kg/day, IP) 단독투여 및 steroid(10 mg/kg/day, IP) 병합투여군으로 갈라 3주까지 약제를 투여하였으며 그 사이 간격을 두고 실험동물의 기관지 폐포 세척액과 폐 조직을 채취하여 광학현미경적 검색과 투과전자현미경적 검색을 하였으며 성적을 요약하면 다음과 같다.

기관 폐포 세척액의 세포 구성 비는 amiodarone 단독투여군이나 steroid 병합 투여군 모두에서 경한 림프구의 증가가 있었다. Amiodarone 투여로 인한 세포질내 lamellar body의 축적은 제 2형 폐포세포내에 비정상적인 층상 구조물을 가장 먼저 형성하였으며 이어 폐포 대식구와 폐포 모세혈관 내피세포, 제 1형 폐포세포, 폐포 간질 세포등 폐의 구성세포에서 모두 관찰되었고 혈관내 호중구에서도 볼 수 있었다. Lamellar body의 축적과 함께 초기 폐포벽의 경한 부종이 있었으며 이어 폐포 모세혈관 내피세포의 부종과 탈락이 관찰되었고 폐포 간질의 부종이 나타났다. 이어 폐포벽의 비후와 간질조직의 섬유화가 있었으며 제 2형 폐포세포의 증식이 있었다. Steroid 병합 투여군에서는 amiodarone 단독 투여군에서와 마찬가지로 세포내 lamellar body의 축적이 관찰되었으나 폐포 간질의 섬유화는 일어나지 않았다.

이상의 성적에서 amiodarone은 폐의 모든 세포에 인지질의 축적을 야기하고 동시에 직접적인 세포손상을 유발하여 폐 부종을 일으키고 이러한 손상은 결국 폐의 섬유화로 진행될 것으로 생각된다. 또한 steroid의 병합 투여는 amiodarone에 의한 폐 손상에서 폐포 간질의 부종과 섬유화를 다소 완화시킬 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 1). *Chest* 1988; 93: 1067-75.
- 2) Graboys TB, Podrid PJ, Lown B. Efficacy of

- amiodarone for refractory supraventricular tachyarrhythmias. Am Heart J* 1983; 106: 870-6.
- 3) Heger JJ, Prystowsky EM, Zipes DP. *Clinical efficacy of amiodarone in treatment of recurrent ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. Am Heart J* 1983; 106: 887-94.
 - 4) Peter T, Hamer A, Mandel WJ, Weiss D. *Evaluation of amiodarone therapy in the treatment of drug-resistant cardiac arrhythmias: Long-term follow-up. Am Heart J* 1983; 106: 943-50.
 - 5) Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Holt DW, Storey GCA, Krikler DM. *Side effects of long-term amiodarone therapy. Circulation* 1983; 67: 45-51.
 - 6) Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, Swerdlow CD, Mason JW. *Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent drug-refractory arrhythmias. Circulation* 1983; 68: 88-94.
 - 7) Reader EA, Podrid PJ, Lown B. *Side effects and complications of amiodarone therapy. Am Heart J* 1983; 109: 975.
 - 8) Mason JW. *Drug therapy: Amiodarone. N Engl J Med* 1987; 316: 455-66.
 - 9) Dean PJ, Groshart KD, Porterfield JG, Iansmith DH, Golden EB. *Amiodarone-associated pulmonary toxicity. A clinical and pathologic study of eleven cases. Am J Clin Pathol* 1987; 87: 7-13.
 - 10) Heger J, Prystowsky E, Jackman W, Naccarelli GV, Warfel KA, Rinkenberger RL. *Amiodarone: clinical efficacy and electro physiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. N Engl J Med* 1981; 305: 539-49.
 - 11) Colgan T, Simon G, Kay J. *Amiodarone pulmonary toxicity. Ultrastruc Pathol* 1984; 6: 199-207.
 - 12) Darmanata J, van Zandwijk N, Duren DR, van Royen EA, Mooi WJ, Plomp TA. *Amiodarone pneumonitis; three further cases with a review of published reports. Thorax* 1984; 39: 56-64.
 - 13) Sobol S, Rakital L. *Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with amiodarone treatment; a possible complication of a new antiarrhythmic drug. Circulation* 1983; 65: 819-24.
 - 14) Myers JL, Kennedy JJ, Plumb VJ. *Amiodarone lung: Pathologic findings in clinically toxic patients. Hum Pathol* 1987; 18: 349-54.
 - 15) Costa-Jussa F, Corrin B, Jacobs J. *Amiodarone lung toxicity; a human and experimental study. J Pathol* 1984; 143: 79-9.
 - 16) Dake M, Madison J, Montgomery C, 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* 1985; 78: 506-12.
 - 17) Geffer W, Epstein D, Pietrea G. *Lung disease caused by amiodarone, a new antiarrhythmic agent. Radiology* 1983; 147: 339.
 - 18) Joelson J, Kluger J, Cole S. *Possible recurrence of amiodarone pulmonary toxicity following corticosteroid therapy. Chest* 1984; 85: 284-6.
 - 19) Israel-Biet D, Venet A, Caubarrere I, Bonan G, Danel C, Chretien J, Hance AJ. *Bronchoalveolar lavage in amiodarone pneumonitis. Cellular abnormalities and their relevance to pathogenesis. Chest* 1987; 91: 214-21.
 - 20) Pozzi E, Sada E, Luisetti M, De Rose V, Scelsi M. *Interstitial pneumopathy and low-dosage amiodarone. Eur J Respir Dis* 1984; 65: 620-2.
 - 21) Brigham KL, Bowers RE, Hanes J. *Increased sheep lung vascular permeability caused by Escherichia coli endotoxin. Circ Res* 1979; 45: 292-7.
 - 22) Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. *Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. Am J Surg* 1982; 144: 124-30.
 - 23) Barber RE, Lee J, Hamilton WK. *Oxygen toxicity in man; A prospective study in patients after open-heart surgery. N Engl J Med* 1970; 283: 1473-8.
 - 24) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. *Acute respiratory distress in adults. Lancet* 1967; 2: 319-23.
 - 25) Liebow AA. *Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. Prog Respir Res* 1975; 8: 1-33.
 - 26) Gibson GJ, Pride NB. *Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis. Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 637-47.
 - 27) Frank L, Massaro D. *Oxygen toxicity. Am J Med* 1980; 69: 117-26.
 - 28) Gross NJ. *Pulmonary effects of radiation therapy. Ann Intern Med* 1977; 86: 81-92.
 - 29) Fajardo LF, Berthrong M. *Radiation injury in surgical pathology. Part 1. Am J Surg Pathol* 1978; 2: 159-99.
 - 30) Luna MA, Bedrossian CWM, Lichtiger B, Salem PA. *Interstitial pneumonitis associated with bleomycin therapy. Am J Clin Pathol* 1972; 58: 501-10.
 - 31) Pearl M. *Busulphan lung. Am J Dis Child* 1977; 131: 650-2.
 - 32) Lascari AD, Strano AJ, Johnson WW, Collins G. *Methotrexate induced sudden fatal pulmonary reaction. Cancer* 1977; 40: 1393-7.
 - 33) Holmberg L, Bottiger LE. *Adverse reactions to nitrofurantoin; Analysis of 921 reports. Am J Med* 1980; 69: 722-8.

- 34) Dearden LC, Fairshter RD, McRae DM. *Pulmonary ultrastructure of the late aspects of human paraquat poisoning. Am J Pathol* 1978; 93: 667-80.
- 35) Andreasen P, Agerback H, Bjerregard P, Gotzsche H. *Pharmaco-kinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 293-9.
- 36) Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GCA. *Amiodarone pharmacokinetics. Am Heart J* 1983; 106: 840-7.
- 37) Riva E, Gerna M, Neyroz P, Urso R, Bartosek I, Guaitani A. *Pharmacokinetics of amiodarone in rats. J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 270-5.
- 38) Cavmus P, Mehendale HM. *Pulmonary sequestration of amiodarone and desethylamiodarone. J Pharm Exp Ther* 1986; 237: 867-73.
- 39) Plomp TA, Wiersinga WM, Rossum JM, Maes RA. *Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone and desethylamiodarone in rats after intravenous administration. In Vivo* 1989; 3: 33-47.
- 40) Martin WJ, Rosenow EC. *Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 2). Chest* 1988; 93: 1242-8.
- 41) Heath MF, Costa-Jussa FR, Jacobs JM, Jacobson W. *The induction of pulmonary phospholipidosis and the inhibition of lysosomal phospholipidases by amiodarone. Br J Exp Pathol* 1985; 66: 391-7.
- 42) Hostetler KY, Reasor MJ, Walker ER, Yazaki P, Frazee BW. *Role of phospholipase A inhibition in amiodarone pulmonary toxicity in rats. Biochem Biophys Acta* 1986; 875: 400-5.
- 43) Reasor MJ. *Drug-induced lipidosis and the alveolar macrophage. Toxicology* 1981; 20: 1-31.
- 44) Martin WJ II, Howard DM. *Amiodarone-induced lung toxicity: in vitro evidence for the direct toxicity of the drug. Am J Pathol* 1985; 120: 344-50.
- 45) Hostetler KY, Giordano JR, Jellison EJ. *In vitro inhibition of lysosomal phospholipase A1 of rat lung by amiodarone and desethylamiodarone. Biochem Biophys Acta* 1988; 959: 316-21.
- 46) Duane WC, McHale AP, Sievert CE. *Lysolecithin-lipid interactions in disruption of the canine gastric mucosal barrier. Am J Physiol* 1986; 250: 6275-9.
- 47) Rice KL, Duane PG, Niewoehner DE. *Lysophosphatidylcholine augments elastase-induced alveolar epithelial permeability and emphysema in hamsters. Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 941-6.
- 48) Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. *Relation of amiodarone hepatic and pulmonary toxicity to serum drug concentrations and superoxide dismutase activity. Am J Cardiol* 1990; 65: 1185-91.
- 49) Raeder EA, Podrid PJ, Lown B. *Side effects and complications of amiodarone therapy. Am Heart J* 1983; 109: 975.
- 50) Suarez LD, Poderoso JJ, Elsner B, Bunster AM, Exteva H, Bellotti M. *Subacute pneumopathy during amiodarone therapy. Chest* 1983; 83: 566-8.
- 51) Akoun GM, Gautheri-Rahman S, Milleron BJ, Perrot JY, Mayaud CM. *Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis: evidence of an immunological cell-mediated mechanism. Chest* 1984; 85: 133-5.
- 52) Akoun GM, Milleron BJ, Badardo DM, Mayaud CM, Liote HA. *Pleural T-lymphocyte subsets in amiodarone-associated pleuropneumonitis. Chest* 1989; 95: 596-7.
- 53) Venet A, Caubarrere I, Bonan G. *Five cases of immunemediated amiodarone pneumonitis. Lancet* 1985; 1: 962-3.
- 54) Camus P, Lombard JN, Perrichon M, Piard F, Cuerin JC, Thivolet FB, Jeannin L. *Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in patients taking acebutolol or amiodarone. Thorax* 1989; 44: 711-5.
- 55) Gonzalez-Rothi RJ, Hannan SE, Franzini DA. *Amiodarone pulmonary toxicity presenting as bilateral exudative pleural effusions. Chest* 1987; 92: 179-82.
- 56) Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Lamiado S. *Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. Am Heart J* 1980; 100: 412-3.
- 57) Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, Josephson ME. *Amiodarone pulmonary toxicity. Ann Int Med* 1982; 97: 839-45.
- 58) Olson LK, Forrest JV, Friedman PJ, Kiser PE, Henschke CI. *Pneumonitis after amiodarone therapy. Radiology* 1984; 150: 327-30.
- 59) Kudenchuk PJ, Pierson DJ, Green HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB. *Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. Chest* 1984; 86: 541-8.
- 60) Liu FL, Cohen RD, Downer E, Butany JW, Edelson JD, Rebuck AS. *Amiodarone pulmonary toxicity: functional and ultra-structural evaluation. Thorax* 1986; 41: 100-5.
- 61) Kennedy JJ, Myers JL, Plumb VI, Fulmer JD. *Amiodarone pulmonary toxicity: clinical, radiologic, and pathologic correlations. Arch Intern Med* 1987; 147: 50-5.
- 62) Rakita L, Sobol SM, Mostow N, Vrobel R. *Amiodarone pulmonary toxicity. Am Heart J* 1983; 106: 906-16.
- 63) Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, Shoshani D, Spielman SR, Greenspon AJ. *Steady-state serum amiodarone concentrations: relation-*

- ships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. Ann Int Med 1984; 101: 462-9.*
- 64) Kimbrough RD. *Toxic effects of the herbicide paraquat. Chest 1974; 65: 65S-67S.*
- 65) Thrush MA, Mimnaugh EG, Gram TE. *Activation of pharmacologic agents to radical intermediates. Implications for the role of free radicals in drug action and toxicity. Biochem Pharmacol 1982; 31: 3335-46.*
- 66) Hong SL, Levine L. *Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical action of antiinflammatory corticosteroids. Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73: 1730-4.*
- 67) Misher JM. *The effects of corticosteroids on mobilization and function of neutrophils. Exp Hematol 1997; 5(suppl): 15-32.*
- 68) Stevenson RD. *Hydrocortisone and the migration of human leukocytes; An indirect effect mediated by mononuclear cells. Clin Exp Immunol 1973; 14: 417-26.*
- 69) Gray JG, Pratt WB, Aronow L. *Effect of glucocorticoids on hexose uptake by mouse fibroblasts in vitro. Biochemistry 1971; 10: 277-84.*
- 70) Balow JE, Rosenthal AS. *Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor. J Exp Med 1973; 137: 1031-9.*
- 71) Cohen JJ. *The effects of hydrocortisone on the immune response. Ann Allergy 1971; 29: 358-61.*
- 72) Kennedy JI Jr. *Clinical aspects of amiodarone pulmonary toxicity. Clin Chest Med 1990; 11: 119-29.*
-