심방세동이 동반된 비후성 심근증 환자에서 아미오다론 유발성 다장기 독성 1예

광명성애병원 내과

김대정 · 이상철 · 박기수 · 김경중 · 황원태 · 이창수 · 이무현 · 한대희 · 고현철

Amiodarone Induced Multiorgan Toxicity in a Patient of Hypertrophic Cardiomyopathy With Atrial Fibrillation

Dae Jung Kim, MD, Sang Chil Lee, MD, Gi Soo Park, MD, Gyung Jung Kim, MD,
Won Tae Hwang, MD, Chang Soo Lee, MD, Moo Hyun Lee, MD,
Dae Hee Hahn, MD, Hyeon Cheol Koh, MD

Department of Internal Medicine, Gwangmyeong Sung-Ae General Hospital, Gwangmyeong, Korea

Amiodarone is an antiarrhythmic drug known to have adverse effects on multiple organs. Most studies have reported the side effects of the drug, which may result from rapid administrations or from long-term, high dosage administrations. However, toxicity issues have also been reported from patients administered with low doses of the drug for a long period of time. Here we report a case of an 82-year-old female who had shown symptoms and signs of pulmonary, hepatic, and neurotoxicity after taking amiodarone for 14 months in order to treat her atrial fibrillation without regular outpatient follow-up. We highlight the importance of the recommended evaluations, including lung, liver, and thyroid functions, as well as the neurological examinations in patients treated with amiodarone for a long period of time during regular follow-up.

Key Words: Amiodarone, Pulmonary toxicity, Hepatic toxicity, Neurotoxicity

서 론

아미오다론은 심실성 및 심실상성 부정맥에 쓰이는 약제로서 폐, 간, 갑상선, 각막, 피부, 근신경계 등에 부작용이 있어 사용이 제한되고 있다¹⁾. 이러한 부작용들은 경미한 증상부터 사망에 이르기까지 다양한 형태로 나타날 수 있으며, 아미오

다론을 투약하는 환자들의 10-15%가 이로 인한 약물 중단을 경험하게 된다고 보고된 바 있다²⁾. 본 저자들은 비후성 심근증에 동반된 심방 세동 환자에서 아미오다론에 의한 폐독성, 간독성, 신경독성이 발현되어, 이를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

82세 여자 환자가 어지러움, 우측 둔부 통증, 두통, 발열, 기침을 주소로 응급실을 방문하였다. 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 76회/min, 체온은 37.6℃, 호흡 수는 22회/min이었다. 과거력상 고혈압, 당뇨가 있었다. 환자는 급성 병

▶ Received: July 25, 2013 ▶ Revised: September 12, 2013

▶ Accepted: September 30, 2013

Address for correspondence: Sang Chil Lee, MD
Department of Internal Medicine, Gwangmyeong Sung-Ae General Hospital, 36 Digital-ro, Gwangmyeong 423-711, Korea
Tel: +82-2-2680-7114, Fax: +82-2-2680-7755
E-mail: drlsc@naver.com

Fig. 1. Electrocardiogram showed atrial fibrillation with rapid ventricular responses 1 year before (A), normal sinus rhythm (B) on the day of admission.

Fig. 3. Chest X-ray (A) and non-enhanced computed tomography scan (B, C) performed on the day of admission showed peribronchial infiltration and patchy opacities in both lower lobes (B) and nonspecific diffuse increased attenuation of the liver (C).

색을 보였으며, 전경부에 만져지는 종괴나 임파절은 없었다. 청진 시 양쪽 폐하부에 악설음이 들렸으며, 심잡음은 없었다. 후두부의 압통과 부종이 관찰되었으나 외상은 없었으며, 환자는 가벼운 어지럼증을 호소하였다. 환자는 내원 1년 전 비후성 심근병증과 발작성 비판박성 심방세동이 동반된 심부전증 (Fig. 1A)으로 입원하여 베타차단제 등 심부전 치료 및 항부정맥 치료(아미오다론 400 mg daily)를 받았으며, 이에 심부전 증세 완화되고 심전도 검사상 동율동 전환이 확인되어 퇴원하

Fig. 2. Echocardiogram (apical five chamber view) showed severe left ventricular hypertrophy and left atrial enlargement.

Fig. 4. Chest X-ray (A) and non-enhanced computed tomography scan (B, C) performed 1 day before discharge showed improved peribronchial infiltration and patchy opacities in both lower lobes (B) and the still remaining nonspecific diffuse increased attenuation of the liver (C).

였다. 이후 지속적인 추적 관찰없이 보호자만 반복적으로 외래 방문을 하여 동일 용량의 아미오다론이 포함된 처방으로 복용 중 운동 실조, 보행 장애를 보여 간이정신상태 검사(Mini-Mental State Examination), 전반적 퇴화척도(global deterioration scale) 검사를 시행하였고, 그 결과 중증 치매 및 약물 유발성 파킨슨증 진단하에 아미오다론이 감량(200 mg daily) 되었으나, 최근 증상이 악화되었다. 응급실 내원 당시 초기 진단은 외상성 후두골 골절, 지주막하 출혈 및 뇌실질 내 출혈, 우측둔부 타박상이었다.

내원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 혈색소, 9.9 g/dL; 백혈구, 11,550/mm³ (호중구, 82.9%; 림프구, 11.3%); 혈소판, 312,000/mm³; activated partial thromboplastin time, 25.7 초; prothrombin time, 16.6초(international normalized ratio, 1.47)이었고, 생화학적 검사상 총단백질, 5.5 g/dL; 알부민, 3.0 g/dL; 혈액요소질소, 21.5 mg/dL; 크레아티닌, 0.9 mg/dL; 아스파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소

(aspartate aminotransferase [AST]/alanine aminotransferase [ALT]), 125/92 IU/L; 젖산탈수소효소, 300 IU/L; 크레아티닌 산화효소, 294 IU/L; C-반응단백질, 7.7 mg/dL; creatine kinase-MB (CK-MB), 6.1 ng/mL; Troponin-I, 0.03 ng/mL; 혈청 나트륨/칼륨, 138.1/3.3 mmol/L; 당화혈색소, 5.8%였다. 동맥혈가스검사에서 pH, 7.465; PaO₂, 71.6 mmHg; PaCO₂, 31.9 mmHg; HCO₃⁻, 22.4 mmol/L; base excess, -0.8 mmol/L; 산소포화도, 93.5%였다. 갑상선기능 검사는 정상이었으며, B형 간염 및 C형 간염에 대한 표지자는 음성이었다. 심전도상 정상 동율동 소견을(Fig. 1B) 보였으며, 심초음파상 좌심방 확장 및 심한 좌심실 비후 소견이 있었고, 좌심실유출로 폐쇄는 관찰되지 않았으며, 판막이나 좌심실 국소 벽운동의 이상 소견은 보이지 않았다(Fig. 2). 단순 흉부사진상 양하측 폐 영역에서 미만성 간질성 침윤을 보였으며, 흉부 및 복부 전산화 단층촬영에서도 양하측 폐 영역에 광범위한 간유리 음영이 관찰되었고, 간실질 내 미만성의 음영 증가를 보여(Fig. 3) 폐렴 및 급성 간질환을 완전히 배제할 수 없었지만, 환자의 기왕력(장기간 고용량의 아미오다론 복용)을 고려할 때 아미오다론에 의한 폐독성 및 간독성, 신경독성이 의심되었다. 이에 저자들은 아미오다론 투약을 중단하고, 우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid), 항생제 등으로 보존적인 치료를 시작하였다. 하지만 입원 8일째까지 발열이 지속되고 단순 흉부 사진상 호전 소견이 보이지 않아 경험적으로 스테로이드 경구 투약을 시작하였고(프레드니솔론 10 mg daily), 3일 후부터 증상 및 혈청 AST/ALT 수치가 호전(48/33 IU/L)되었으며, 생체징후가 안정적으로 유지되었다. 내원 당시 시행한 객담, 혈액 및 소변 미생물배양 검사 결과 음성 소견을 보였고, 혈청 간염 항체 검사 또한 음성 소견을 보여 검사 결과 및 임상 양상의 호전 등을 통해 급성 폐렴 등의 감염병, 그리고 바이러스성 간염 등의 원인들을 배제할 수 있어 아미오다론에 의한 다장기 독성으로 진단할 수 있었다. 퇴원 1주일 전 추적 시행한 단순 흉부 사진과 흉부 전산화 단층촬영상(Fig. 4), 호전 소견을 보여 외래에서 추적 관찰을 계획하고, 스테로이드 복용 중단 후 퇴원하였다.

고 찰

아미오다론은 심장근육의 탈분극과 재분극에 영향을 미치

는 요오드화 벤조퓨란(iodinated benzofuran) 계열의 class III 항부정맥제이다^{1,2)}. 심실상성 및 심실성 부정맥의 치료에 널리 쓰이는 약제로 경구 투여 시 하루 600-800 mg의 초기부하용량으로 총 10 g 투약 후 하루 200-400 mg으로 유지하는 요법이 권고된다³⁾. 아미오다론의 복용은 폐, 간, 각막, 갑상선, 피부, 근신경계 등의 부작용을 유발할 수 있다. 그 중 폐장염(pneumonitis) 및 급성 호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome) 등을 초래하는 폐독성은 치명적인 부작용으로 아미오다론 투약 중 5-10%의 빈도로 발생하며, 임상 발현은 크게 두 가지의 형태로 나타날 수가 있다^{1,4)}. 먼저 전체의 2/3 정도에서 마른 기침, 호흡곤란, 체중 감소 등이 점진적으로 발생하고, 흉부 방사선 사진상 미만성의 간질성 폐 침윤이 발생하는 만성형으로, 이는 치료 2개월 이내, 하루 투여용량이 400 mg 미만일 경우 거의 발생하지 않는 것으로 알려져 있다. 다음으로 갑작스럽게 발생하는 호흡곤란과 발열을 동반하고, 흉부 방사선 사진상 폐포성 병변을 보이며, 폐렴 및 급성 호흡곤란증후군까지 진행될 수 있는 급성형으로, 이는 하루 투여 용량 100 mg 내외의 저용량에서도 발생할 수 있다^{1,2,5)}. 폐독성은 고령, 고농도의 축적 용량, 하루 400 mg 이상의 투약 용량, 2달 이상의 투약 기간, 치료 전 흉부 방사선 사진상 이상 소견이 있거나, 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease) 등 기저 폐질환이 있을 경우, 투약 기간 중 흉부 수술이나 폐혈관 조영술을 시행했을 경우 발생 위험이 높아진다^{2,6)}. 폐독성의 발병기전은 명확하게 밝혀지지 않고 있으나, 직접적인 세포 독성과 간접적인 면역반응에 의한 손상의 복합 기전으로 여겨진다^{5,6)}. 아미오다론은 phospholipase의 작용을 억제하여 phospholipidosis를 유발하며, 폐에 인지질을 축적시켜 조직학적 검사상 세기관지 상피 및 간질에서 거품 대식 세포와 충만 붕입체를 지닌 제 2형 폐포 세포 등이 관찰된다. 또한 기관지 폐포세척 검사상 다핵백혈구 증가증, T-세포 림프구증가증 등의 소견과 조직학적 검사상 폐간질 내 림프구 침윤을 통해 면역 반응의 증거를 볼 수 있다^{6,7)}.

아미오다론 유발성 폐독성은 울혈성 심부전이나 감염증, 폐색전증, 악성 종양 등과 같은 다른 원인 질환의 배제를 통하여 진단을 내릴 수가 있으며, 그 진단 기준은 다음과 같다. 첫째, 새롭게 나타나거나 점점 악화되는 호흡곤란, 마른기침, 흉막성 흉통 등의 임상 증상, 둘째, 흉부 방사선 사진상에서

새롭게 관찰되는 양측성의 간질 내 혹은 폐포 내 침착 소견, 셋째, 폐기능 검사상 폐확산능(diffusing capacity of carbon monoxide, DLCO) 수치의 20% 이상 감소 혹은 DLCO 예측치의 80% 미만인 관찰되는 경우, 넷째, 기관지경 혹은 생검을 통한 조직학적 검사상 유리질막, 포말 세포 등의 다양한 형태를 포함한 간질의 염증과 섬유화, 증판 봉입체를 지닌 제 2형 폐포 세포의 증식과 같은 특징적인 소견 등이다^{2,4)}.

폐독성의 치료는 아미오다론을 바로 중단하는 것이며, 급성 악화의 임상 양상을 보이는 환자에서는 스테로이드의 사용을 고려해 볼 수 있다⁷⁾. 아미오다론의 중단 후에도 호전이 더디거나 오히려 악화의 소견을 보일 수가 있는데, 이는 조직 내 축적된 약물의 반감기(35-110일)가 길어 나타나는 일시적인 현상으로 생각된다. 대부분의 증례에서 약물중단 1-3개월 이후 호전을 관찰할 수 있다¹⁾.

일시적인 혈청 아미노전달효소 상승은 아미오다론 투약 환자의 40% 정도에서 발생할 수 있으며, 이중 25%는 증상이 없고 심한 간손상은 1-3%에서 나타난다⁸⁾. 아미오다론 간독성의 기전은 폐독성의 기전과 유사하게 생각되고 있다. 아미오다론 및 그 대사산물(N-desmethyiamiodarone)이 간세포, 담관 상피 세포, 쿠퍼 세포의 용해소체에 축적되며, 이는 phospholipidase의 작용을 억제하여 용해소체 내의 지질 제거를 방해하고 이차적인 phospholipidosis를 유발하게 된다. 또한 비정상적인 용해소체에서 단백질 분해효소가 누출되어 아미노전달효소의 상승 및 간세포괴사, 간섬유화와 간경화를 유발한다^{8,9)}. 진단 시 바이러스성 간염, 알코올성 간염, 자가면역성 간염, 윌슨병, 혈색소증, 울혈성 간질환, 약제 혹은 독소에 대한 원인 등을 배제하여야 하며, 복부 전산화 단층촬영 시 고밀도의 간실질 소견을 볼 수 있고 간생검상 간세포 용해소체 내의 거품 세포 및 증판 봉입체를 관찰할 수 있다. 아미노전달효소가 기저치의 두 배 이상 증가하거나, 정상 상한치의 세배 이상 증가 시 아미오다론의 투약을 중단 후 보존적 치료를 해야 하지만, 일부 비가역적인 간 손상이 있을 시 아미오다론의 중단은 의미가 없다는 보고가 있다⁹⁾.

진전, 운동 실조, 보행 장애, 인지 장애 등의 양상으로 나타나는 신경독성은 아미오다론 투약 환자에서 3-30%에서 발생할 수 있으며, 특히 고용량, 1년 이상 투약 시 흔한 것으로 알려져 있다^{10,11)}. 아미오다론의 약동학적 특성상 정상적인 혈

액농도범위를 통과하지 못하기 때문에 원위부 지각부전을 주증상으로 하는 말초신경성 증상에 비해 중추신경성 증상은 덜한 편이다. 근전도 검사와 신경전도 검사상 탈수초 및 축삭 변성의 소견을 보이며 신경생검 시 슈반 세포 및 축삭과 뉴런주위 세포의 용해소체 내 증판 봉입체가 관찰된다^{8,12,13)}. 발병 기전은 폐독성이나 간독성과 유사하여 신경세포 내 인지질 축적에 의한 것으로 여겨지며, 아미오다론의 투약 중단 시 대개 6주 이내에 회복되는 것으로 보고되고 있다^{8,10)}.

본 증례에서는 반복 처방으로 인하여 비교적 고용량의 아미오다론(400 mg daily) 이 14개월간 환자에게 지속적으로 투약되었다. 이후 아미오다론에 의한 다장기 독성 진단 하에 투약을 중단하였고, 증상 및 방사선학적 소견의 호전이 없어 스테로이드를 투여 한지 3일 후부터 어지러움, 보행 장애, 기침 등의 증상 및 간기능 검사의 호전이 있었으며, 이는 흉부 방사선 검사상 간질성 폐 침윤의 호전 정도와 비교적 일치하였다. 또한 심초음파상 기저 심장질환의 변화는 관찰되지 않았다. 환자 및 보호자가 신경생검 및 근전도 검사를 거부하여 시행하지 못하였지만, 환자의 기왕력과 임상 증상 등을 종합적으로 감안할 때 아미오다론 유발성 폐독성, 간독성에 신경독성 또한 동반되었으리라 여겨진다. 아미오다론 독성을 다룬 문헌들을 참고하여 볼 때, 폐독성, 간독성 그리고 신경독성에 대한 개별적인 증례의 보고는 있었지만, 본 환자의 경우와 같이 다장기 독성이 동시에 발현된 증례는 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)의 연구에 의하면 2,026명의 아미오다론 복용 환자 중 1.83%에 불과하였다¹⁴⁾.

따라서 아미오다론을 사용하는 환자에서 다장기 독성의 증상이 발생하였을 때는 아미오다론 부작용을 반드시 고려하여야 하며, 이의 치료를 위하여 투약을 중단하고 대증적 치료를 시행하며, 필요 시 스테로이드를 투여하는 것이 호전에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 아미오다론 투약 이전에 환자에 대한 제반 정보를 충분히 인지하는 과정이 반드시 필요하며, 특히 환자가 고령이거나 고용량, 장기간의 아미오다론 투약이 이루어지고 있는 경우는 동물용 유지에 필요한 최소 유지 용량으로 전환해야 한다. 아울러 혈중 아미오다론 농도 및 흉부 방사선 사진, 심전도, 간기능 검사, 근전도 검사 등을 주기적으로 실시함으로써 상기한 여러 부작용들을 사전에 인지하고 예방해야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Jang WJ, Chon HR, Jung JS, Yoo SH, Koh KH, Koh YM, et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity within a short period of the initiation of amiodarone therapy: a case report. *Korean J Crit Care Med* 2011;26:117-21.
2. Kim HK, Jung BH, Han KH, Hwang JW, Cho YJ, Park YJ, et al. Insidious onset of amiodarone pulmonary toxicity presented with hemoptysis. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:413-7.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-354.
4. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, Klein LS, Zipes DP, Fineberg NS, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990;82:51-9.
5. Donaldson L, Grant IS, Naysmith MR, Thomas JS. Acute amiodarone-induced lung toxicity. *Intensive Care Med* 1998; 24:626-30.
6. Chung JG, Cho YH, Joo SK, Seon HG, Kim EK, Jeong HC, et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity with hemoptysis and a lung mass. *Korean J Med* 2009;77:S1202-5.
7. Ott MC, Khoor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest* 2003;123:646-51.
8. Kang HM, Kang YS, Kim SH, Seong JK, Kang DY, Lee HY, et al. Amiodarone-induced hepatitis and polyneuropathy. *Korean J Intern Med* 2007;22:225-9.
9. Hussain N, Bhattacharyya A, Prueksaritanond S. Amiodarone-induced cirrhosis of liver: what predicts mortality? *ISRN Cardiol* 2013;2013:617943.
10. Hindle JV, Ibrahim A, Ramaraj R. Ataxia caused by amiodarone in older people. *Age Ageing* 2008;37:347-8.
11. Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol* 2009;66: 865-9.
12. Weimer LH. Medication-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:86-92.
13. Kim BJ, Park KW. Peripheral neuropathy in the elderly. *J Korean Geriatr Soc* 2001;5:9-17.
14. eHealthMe. From FDA reports: Amiodarone hydrochloride and multi-organ failure [Internet]. Mountain view (CA): eHealthMe; c2013 [cited 2013 Jul 27]. Available from: <http://www.ehealthme.com/ds/amiodarone+hydrochloride/multi-organ+failure>.