

객혈 양상으로 발현된 Amiodarone 폐독성 1예

¹울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과, ²진단방사선과, ³진단병리과
김현국¹, 정복현¹, 한근희¹, 황정원¹, 조영주¹, 박용진¹, 정형정¹, 김미혜¹, 류대식², 강길현³

Insidious Onset of Amiodarone Pulmonary Toxicity Presented with Hemoptysis

Hyeon Kook Kim, M.D., Bock Hyun Jung, M.D., Kun Hee Han, M.D., Jung Won Hwang, M.D., Young Ju Cho, M.D., Yong Jin Park, M.D., Hyung Jung Jung, M.D., Mi Hye Kim, M.D., Dae Sik Ryu, M.D.¹, Gil Hyun Kang, M.D.²

Department of Internal Medicine, ¹Diagnostic Radiology, ²Diagnostic Pathology University of Ulsan, Gangneung Asan Hospital, Gangneung, Korea

Amiodarone is widely used to control fatal arrhythmia. However, amiodarone therapy is associated with a relatively high incidence of pulmonary toxicity, up to 5 to 10%. Typical symptoms are nonspecific and often manifest as nonproductive cough, dyspnea and interstitial infiltrates in patients with acute pneumonitis or chronic fibrosis. However, hemoptysis is a very rare symptom of amiodarone pulmonary toxicity. We report a case of amiodarone pulmonary toxicity, who presented with hemoptysis and was successfully treated with the cessation of amiodarone, with review of the relevant literature. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 413-417)

Key words : Amiodarone pulmonary toxicity, Hemoptysis, Acute pneumonitis

서 론

Amiodarone은 benzofuran 유사체로 1985년 미국에서 승인된 이후, 현재 고식적 일차약제에 반응하지 않는 심실성 및 상심실성 부정맥의 치료에 사용되고 있다. Amiodarone이 널리 사용되면서 부작용의 발생 빈도 또한 증가하였으며, 그 중 폐독성이 가장 심하고 치명적인 부작용으로 알려져 있다. 전형적인 amiodarone의 폐독성은 급성 폐렴과 만성 섬유화 등이 잘 알려져 있으나 객혈의 발생은 드물며 아직까지 외국에서 3예가 보고 되었을 뿐 국내의 보고는 없었다¹⁻³. 저자들은 객혈로 발현된 amiodarone 유발 폐 독성 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 남자, 68세

Address for correspondence : **Bock Hyun Jung, M.D.**
Department of Internal Medicine, University of Ulsan,
Gangneung Asan Hospital 415, Bangdongli,
Sachunmyun, Gangneungsi, Gangwondo, Korea
Phone : 033-610-3319 Fax : 033-641-8130
E-mail : jbh@gnah.co.kr
Received : Jun. 28. 2005
Accepted : Aug. 23. 2005

주 소 : 객혈

과거력 : 내원 3년 4개월 전에 급성 심근경색 및 심부전으로 경피적 관상동맥 성형술을 시행 받음.

사회력 및 가족력 : 30갑년의 흡연력을 갖고 있으며 15년 전에 금연함.

현병력 : 환자는 하루에 차 숟가락 2-3개 정도의 객혈이 2개월 전부터 발생하여 타 병원에서 특발성 폐섬유증 진단 하에 스테로이드 투약을 받아왔으나 증상의 호전이 없었고, 내원 3일전부터 객혈의 양이 하루 20cc 정도로 증가하고 경도의 호흡곤란이 동반되어 내원하였다. 3년 4개월 전 급성 심근경색 및 심부전으로 본원에 입원하여 경피적 관상동맥 성형술을 시행 받을 당시 발작성 심방세동이 관찰되어 amiodarone 1200 mg/day을 5일간 부하 후 유지용량으로 200 mg/day을 투약 받아 왔다. 이후 순환기 내과에서 이노제, ACE 저해제, Digoxin, 베타차단제 및 항 혈소판제제를 투약 받았으며 외래 추적 중 특이 증상 없이 지내다가 내원 1년 전 갑상선 기능 저하증이 진단되어 synthroid 0.05 mg을 추가하여 투약 받았으며 amiodarone은 계속 사용해 왔다.

진찰 및 신체 검진 : 내원 당시 혈압은 140/90 mmHg, 맥박은 분당 86회, 체온은 36.3℃, 호흡수는 18회/min였다. 흉부 청진상 양측 폐 하엽에서 흡기성 수포음이 들렸으며 심잡음은 청진되지 않았다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 6200/mm³, 호산구 1.4%, 혈색소 11.2 gm/dL, 혈소판 230,000/mm³, 적혈구 침강 속도 10 mm/hr였고, 생화학 검사상 혈청 AST 48 U/L, ALT 57 U/L, BUN 19.1 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, C-반응단백 2.02 mg/dL, 동맥혈 가스 분석 검사상 pH 7.43, PCO₂ 33.9 mmHg, PO₂ 71.6 mmHg, HCO₃ 22.2 mmol/L, SaO₂ 96%였으며 단백뇨, 혈뇨나 혈색소뇨의 소견은 없었다. 혈액 및 객담 균 배양 검사와 도말 염색에서 특이 균주는 동정되지 않았으며 항산성 염색 결과도 음성이었다. 항중성구 세포질내 항체, 항핵항체, 류마티스양 항체 및 혈중 보체 역시 모두 정상 범위 내지는 음성으로 나타났다. D-dimer, FDP 검사 결과도 정상소견이었다. **심장기능 검사** : 심장초음파 검사상 좌심실 구혈율은 40%로 이전 검사와 차이가 없었다.

폐기능 검사 : 노력성폐활량(FVC)은 3.09L(78% pred.), 1초간노력성호기량(FEV₁)은 2.44L(90% pred.), FEV₁/FVC 80%를 보였으며 DLCO는 정상 예측치의 64%였다.

방사선학적 검사 : 단순 흉부사진상 양하측 폐 영역에서 미만성 간질성 침윤을 보였으며(Figure 1), 흉부 전산화단층촬영에서도 양하측 폐 영역의 변연부에 광범위한 미만성 간유리 음영이 관찰되었다(Figure 2). 굴곡성 기관지내시경 검사 소견 : 미만성 간질 변화의 원인을 찾기 위해 시행한 기관지경 검사에서는 기관지 내에 출혈 소견이 관찰되었고, 홍반성, 염증성의 점막 변화를 보였다. 기관지 폐포 세척 검사에서 탐식세포 95%, 호중구 2%, 임파구 3%로 탐식세포가 증가되어 있었다.

병리학적 소견 : 내시경을 통한 경 기관지 폐 조직 생검 결과 간질의 비후와 염증세포의 침윤, 간질과 폐포 내에 포말세포(foamy macrophage)와 혈색소가 침착된 탐식세포 소견이 관찰되었다(Figure 3, 4).

치료경과 : 환자는 기존의 항 협심증 약물을 중단하지 않고 진해제 및 기관지 확장제, 항생제 등을 사용하며 대증적인 치료를 시작하였으나 임상 양상의 호전이 없었다. 내원 3일째에 기관지 내시경을 통한 폐포 세척 검사와 경 기관지 폐 조직 생검을 시행하여 임상 증상과 방사선학적, 조직학적 소견에 따라 ami-

odarone에 의한 폐 독성으로 판단하였다. 이후 amiodarone을 중단하였으며 스테로이드는 투여하지 않는 상태에서 대증적 치료를 계속하였다. 내원 10일 후 환자는 더 이상의 객혈 소견이 보이지 않았으며 경도의 호흡곤란 역시 호전되어 퇴원하였다. 1개월 후 시행한 추적 검사 결과에서도 객혈 및 호흡곤란은 없었고, 심방 세동의 재발 역시 없었으며 단순 흉부 사진



Figure 1. Plain chest radiograph at admission demonstrated bilateral infiltrate on middle and lower lung field.

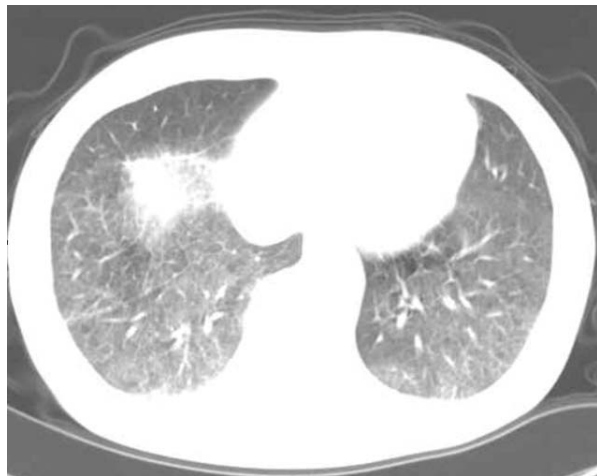


Figure 2. High resolution chest CT shows ground glass opacity on both lower lung field.

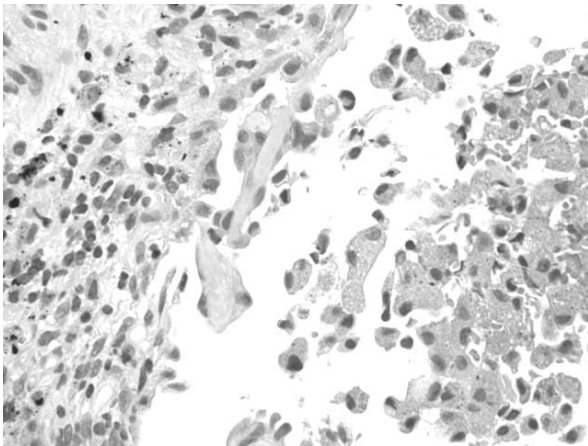


Figure 3. Marked infiltration of foamy alveolar macrophages and mononuclear cell at alveolar space in transbronchial bronchoscopic lung biopsy specimen (Hematoxylin-eosin stain, magnification x400)

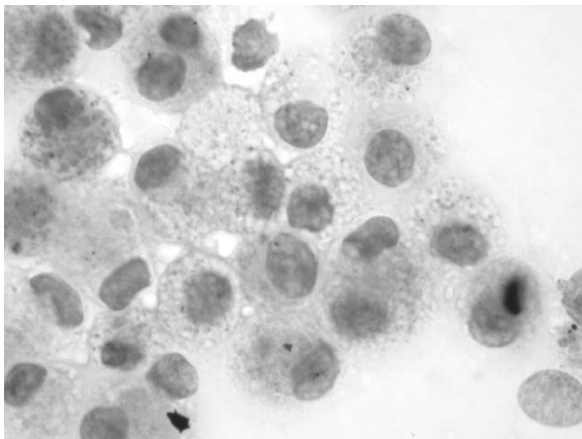


Figure 4. Typical stagnation of lipid like material in foamy macrophages. This finding is frequently noted as amiodarone pulmonary toxicity in transbronchial lung biopsy(Papanicolaou stain, magnification x400).

상 호전을 보였다(Figure 5). 이후 외래 추적 검사상 객혈의 재발은 없었다.

고 찰

1981년 Heger⁴ 등이 심실 빈맥의 장기적 치료에 대한 amiodarone의 임상적 효과와 전기생리학에 대하여 보고한 이후 amiodarone은 점차 심실 빈맥의 주요 치료제로 널리 사용되어 왔다.

Amiodarone의 부작용은 각막 침착, 갑상선 기능 이상, 청색 피부, 오심, 서맥 등이 있고, 폐 독성은



Figure 5. Plain chest radiograph demonstrated the resolution of bilateral infiltrates on initial chest X-ray 1 month after cessation of amiodarone.

5-10%에서 발생하며 보고자에 따라 폐 섬유화는 1%에서 18%까지 다양한 빈도를 보이거나 일반적으로 4-6% 정도로 알려져 있다⁵. Amiodarone에 의한 폐 독성의 발생 기전은 확실하지 않으나 치료 기간이나 총 누적용량 보다는 amiodarone의 유지용량과의 관련성이 높은 것으로 밝혀졌다⁶. 기관지 폐포 세척 검사상의 CD8+ 임파구 증가 등의 사실로 보아 면역학적 원인을 이유로 보는 견해도 있으나⁷, 일부에서는 부작용이 나타난 환자에서도 면역학적 활성의 증거가 없고, 동물 실험에서 용량 의존성 세포독성이 나타난 점을 들어 이에 반대하는 의견도 있다⁶.

Amiodarone에 의한 폐독성의 발현 형태는 크게 다음의 2가지다⁸⁻⁹. 첫째는 보다 흔한 형태로 점진적인 마른기침, 호흡곤란, 체중감소 등이 서서히 진행하고 흉부 방사선상 미만성 간질성 폐 침윤이 발생하나 치료 2개월 이내, 1일 투여 용량이 400 mg 미만일 경우에는 거의 발생하지 않는 것으로 알려져 있으나 드물게 하루 200mg 이하 사용시에도 수년 후에도 폐 독성을 일으키는 것으로 되어 있다¹⁰. 국내에서도 7년이

상 1일 200mg 이하의 용량을 투약한 환자에서 폐 독성이 유발된 예가 있으나¹¹ 저 용량으로 인한 독성 발현으로 객혈 발생이 보고된 바는 없다. 두 번째는 전체의 약 1/3에서 갑작스런 호흡곤란과 흉부 방사선상 분포가 불균일하고 주로 폐포성 병변을 보이는 급성 발현을 나타내며 1일 투여 용량이 100mg처럼 저 용량에서도 발생할 수 있다. 이러한 급성 경과 시기에 객혈이 1일 투여 용량 200mg 만으로도 유발된 예가 보고되어 있다⁹. Kundenchuk 등이 시행한 69예의 amiodarone 폐 독성에 대한 전향적 연구에서는 amiodarone을 사용한 환자 13%에서 흉부 방사선상 폐 간질의 새로운 침착 및 악화를 보였고, 55%에서 호흡기 증상의 악화를 보였다¹². 평균 폐 기능 검사가 기준 정상 범위와 비교하여 유의하게 변하지는 않았지만 치료 후 환자들의 10%에서 총 폐 용적이 15% 이상의 감소를 보였고, 28%에서 폐 확산능이 15% 이상의 감소를 보일 만큼 폐독성은 비가역적 특징도 나타내었다¹². 폐독성이 발생한 사람들의 98%는 처음부터 총 폐 용적, 폐 확산능, 단순 흉부 방사선상에 한 가지 이상의 이상이 있었으므로, 이미 폐 기능의 이상이 있는 환자에서 amiodarone의 사용은 충분한 주의를 필요로 한다. Amiodarone에 의한 폐독성은 다른 가능한 원인의 배제를 통하여 임상적으로 진단하게 되며 이를 위한 필요 조건은 다음과 같다⁸. 첫째 amiodarone 복용의 병력, 둘째 비교적 합당한 증상이 새롭게 발현했을 때, 셋째 방사선학적으로 새로운 폐병변이 생기거나 변화했을 때, 넷째 울혈성 심부전이나 감염증, 폐색전증, 악성종양 등의 가능성 있는 질환이 감별될 때 등이다. 검사실 이상으로는 백혈구의 증가, 적혈구 침강율의 상승, LDH의 상승 등이 있으나 비특이적이며 갑상선 기능이상 역시 폐독성에 비특이적이다⁸. 본 증례에서는 흉부 단순방사선 소견이 amiodarone 폐독성의 전형적인 간질성 폐침윤을 보여 비교적 발현 초기에 경기관지 내시경 및 폐포세척술을 시행하여 특징적인 조직학적 소견을 얻을 수 있었다. Sobol 등에 의하면 amiodarone 폐독성의 전형적인 병리학적 소견은 폐포 사이막의 비후, 폐포강 내 포말세포의 축적, 제 2형의 폐포의 증식 등이다¹³. Myers 등은 amiodarone의 폐독성이 발생한 12명에서 폐 조직 생

검과 부검을 실시하여 amiodarone 치료 후 폐독성이 발생하지 않은 5명과 비교하여 조직학적 소견을 좀 더 자세히 설명하였는데, 이에 따르면 간질성 폐렴이 가장 흔한 소견으로 유리질막, 포말세포 등의 다양한 형태를 포함한 간질의 염증과 섬유화, 제 2형 폐포의 증식이 특징적이고, 전자현미경 상에서는 층판형 봉입체(lamellar inclusion body)가 관찰되었다¹⁴. 이러한 소견이 진단에 결정적인 것은 아니지만 amiodarone에 의한 폐독성 환자에서는 매우 진단적 가치가 높다¹⁵. 본 증례의 경우 전형적인 조직 소견과 함께 amiodarone을 중단하고 객혈이 즉시 호전된 점, 방사선학적 소견의 호전 등으로 amiodarone의 폐독성에 의한 객혈로 진단할 수 있었다.

객혈은 amiodarone의 드문 부작용으로 발생 기전은 확실하지 않으나 면역 매개 반응에 의해 발생하는 급성 과민성 폐렴 또는 미만성 폐포 출혈을 일으키는 간접적인 독성 효과와 제 2형 폐포의 인지질 성분에 작용하고 폐포 내에 축적되어 만성적인 폐섬유화를 일으키는 직접적인 독성 효과로 설명된다¹⁶. 이는 amiodarone 폐독성의 병리기전에 대한 Martin과 Rosenow의 주장과 일치하며⁸, Sherif 등도 amiodarone 투여 후 발생한 폐포 출혈과 호흡곤란 1예를 같은 기전으로 설명하였다¹⁷. Amiodarone에 의한 폐독성의 치료는 amiodarone의 투여를 중지하는 것이다. Dean 등은 amiodarone의 폐독성은 약물에 의한 인지질 축적으로 유발되고 치료는 약을 중단하고 스테로이드를 투여하면 임상적으로 호전될 수 있음을 제시하였다¹⁶. 객혈이라는 임상 양상으로 나타난 외국 보고는 모두 기도 삽관 및 전신적 스테로이드 치료로 호전된 상태였으며, 증상 발현이 느린 경우 회복도 느리나 대부분 수일 이내에 회복된다고 알려져 있다¹².

본 증례에서 객혈의 호전이 amiodarone 투여의 중단 때문이라 판단할 결정적 증거는 없으나 중단 10일 후부터 객혈이 호전되었고, 임상 증상의 호전이 흉부 방사선상 간질성 폐침윤의 호전 및 호흡곤란의 개선 정도와 일치하였다. 또한 객혈의 원인이 될 만한 타 질환을 발견하지 못했고, 기저 심장질환의 변화가 전혀 없었음을 고려할 때 amiodarone이 원인이라 판단할 수 있다. 따라서 amiodarone을 사용하는 환자에서

객혈이 발생하였을 때는 원인으로 amiodarone의 폐독성을 반드시 고려하여야 하며, 증상에 따라 투약을 중단하고 스테로이드를 투여하는 것이 임상 증상의 호전에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 본 증례의 환자는 amiodarone 투여 중지 이후로 스테로이드의 투여 없이 객혈이 호전되었으며 외래에서 추적 검사한 단순 흉부사진 상에서도 호전된 상태를 유지하였다.

요 약

Amiodarone을 사용하는 환자에서 객혈이 발생하였을 경우 원인으로 amiodarone의 폐독성을 반드시 고려하여야 하며 즉시 투여를 중지하고 스테로이드를 사용하면 임상 증상을 호전시킬 수 있다. 저자들은 저용량의 amiodarone을 장기간 사용하던 환자에서 발생한 객혈을 약물 투여 중지 및 대증적 치료로 호전시킨 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Vastesaegeer M, Gillot P, Rasson G. Etude clinique d'une nouvelle medication anti-angoreuse. *Acta Cardiol* 1967;22:483-500.
2. Charlier R, Deltour G, Baudine A, Chaillet F. Pharmacology of amiodarone, and anti-anginal drug with a new biological profile. *Arzneimittelforschung* 1968; 18:1408-17.
3. Singh BN, Vaughan-Williams EM. The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 1970;39:657-67.
4. Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Warfel KA, Rinkengerger RL, et al. Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1981;305:539-45.
5. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Relationships between amiodarone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. *Am Heart J* 1983;106:931-5.
6. Wilson BD, Clarkson CE, Lippman ML. Amiodarone induced pulmonary inflammation: correlation with drug dose and lung levels of drug, metabolite and phospholipid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1110-4.
7. Venet A, Gaubarrere I, Bonan G. Five cases of immune mediated amiodarone pneumonitis. *Lancet* 1984;1: 962-3.
8. Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1988;93:1242-8.
9. Goldstein I, Topilsky M, Segev D, Isakov A, Heller I. Very early onset of acute amiodarone pulmonary toxicity presenting with hemoptysis. *Chest* 1997;111: 1446-7.
10. Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis (part I). *Chest* 1988;93:1067-75.
11. Kwon KH, Jin SY, Park CS, Jeong SW, Uh ST, Kim YH, et al. A case of amiodarone: associated pulmonary toxicity. *Korean J Intern Med* 1995;10:155-9.
12. Kundenchuk PJ, Pierson DJ, Greene HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB. Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1984;86:541-8.
13. Sobol SM, Rakita L. Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with amiodarone treatment: a possible complication of a new antiarrhythmic drug. *Circulation* 1982;65:819-24.
14. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung: pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol* 1987;18:349-54.
15. Vizioli LD, Cho S. Amiodarone: associated hemoptysis. *Chest* 1994;105:305-6.
16. Dean PJ, Hroshart KD, Porterfield JG, Iansmith DH, Golden EB Jr. Amiodarone: associated pulmonary toxicity. *Am J Clin Pathol* 1987;87:7-13.
17. Iskander S, Raible DG, Brozena SC, Gaitanaru DM, Ayala G, Iskandrian AE. Acute alveolar hemorrhage and orthodeoxia induced by intravenous amiodarone. *Catheter Cardiovascular Interv* 1999;47:61-3.