

Amiodarone의 투여로 야기된 간질성 폐 질환의 1례

영남대학교 의과대학 내과학교실

김병훈 · 박종원 · 정진홍 · 이관호 · 김영조 · 심봉섭 · 이현우

서 론

Amiodarone은 1967년 유럽에서 항 협심증 약 물로써 처음 사용되었으나, 상실성 그리고 심실성 부정맥에 대한 강력한 억제 효과로 인해 현재 class III 항 부정맥 약제로서 널리 사용되고 있다. 그러나, amiodarone으로 치료받은 환자의 50% 이상에서 심각한 부작용이 보고되어 있다.³⁾ Amiodarone과 관련된 부작용으로는 각막 축적, 광 과민성, 간기능 이상, 갑상선 항진증 및 저하증, 피부 변색, 골수 억제, 혈액 응고 장애, 말초성 신경염 등이 보고되고 있다. 폐독성은 1980년에 처음 보고되었으며, 가장 심각하고 치명적인 부작용 중의 하나이다.^{24, 7)}

Amiodarone은 amphophilic iodinated benzofurane 유도체로써, 혈중 단백질 및 조직과 밀접하게 결합한다.⁸⁾ Amiodarone의 흡수와 분포는 biphasic pattern으로 나타나 작용 시작이 늦게 나타나고, 고 농도의 초기 부하 농도를 필요로 한다.⁹⁾

저자들은 Lown grade IVa의 심실성 기의 수축으로 진단 받고, amiodarone을 약 7개월간 투여 받은 환자에서 amiodarone으로 야기된 간질성 폐 질환의 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○재, 남자/66세

주 소 : 일주일간의 호흡 곤란

가족력 : 특이 사항 없음

과거력 : 8년 전 협심증 진단

현병력 : 8년전 협심증 진단 받고 협심증 치료를 받고 있던 중, Lown grade IVa의 심실성 기의 수축이 발생하여, 하루에 amiodarone 200mg을 내원 전 약 7개월간 투약 받았으며, 내원 전 일주일간의 호흡 곤란이 발생하여 내원하였다.

이학적 소견 : 내원 당시 환자는 만성 병색을 보였고, 양측 폐 하부에 흡기 종말 파열 수포음이 들렸고, 수지에 청색증이 관찰되었다.

검사 소견 : 백혈구 11,800/mm³(호중구 76%, 임파구 11%, 호산구 10%), 혈색소 15.7g/dL, ESR 50mm/hour였다. 동맥혈 가스 분석은 pH 7.387mmHg, PCO₂ 36.7mmHg, PO₂ 47mmHg이었고, 객담 검사상 결핵균은 보이지 않았으며 균도 배양되지 않았다. 혈청 검사상 ASO, CRP 및 ANA는 모두 음성하였고, RA-factor는 nonreactive이었으며, C3 102ng/dL, C4 36.5mg/dL이었다. 갑상선 기능 검사는 모두 정상 범위였다. 폐 기능



Fig. 1. Chest X-ray findings at admission. Radiopaque densities of reticular & granular patterns on both middle & lower lobes of lung.



Fig. 2. High resonance chest CT. Interstitial fibrosis & pneumonic consolidations on mainly peripheral areas of both lower lung fields.

검사상 DLco는 68.4%였고, TLC는 74%이었다. 흉부 방사선 소견상 그 전의 사진에서는 볼 수 없었던 양측 폐 하엽과 중엽에 망상 및 파립상의

회백 음영을 보였고(그림 1), 고 해상 전산화 단층 촬영상 주로 말초부에 간질성 섬유화와 폐렴양 경과 양상이 관찰되었다(그림 2). 확진을 위해 흉강경 조직 생검을 실시하였으며, 조직 검사상 비특이성 간질성 섬유화의 소견을 보였다(그림 3).

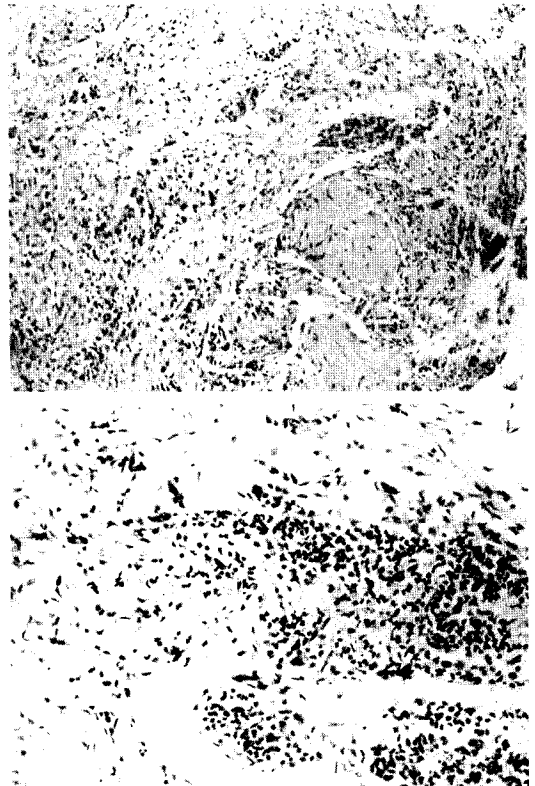


Fig. 3. Thoracoscopic biopsy findings. Many PMNLs infiltration & diffuse fibrotic changes of interstitium. Above ; $\times 100$, below ; $\times 400$

치료 및 경과 : 입원 후 환자에게 amiodarone 투여를 중단하고, prednisolone을 하루에 60mg을 투여하였으며, 환자는 prednisolone 투여 후 증상의 호전과 청진상 흡기성 수포음의 감소, 청색증의 소실, 방사선 소견상 망상 및 파립상의 회백음영이 감소된 소견을 보이고(그림 4), 입원 40여일 만에 퇴원하였다. 현재 환자에게 prednisolone을 서서히 감량하면서 투약 중이며, 방사선 소견에서 그전에 보였던 비정상 침윤은 거의 보이지 않고(그림 5), 별 다른 증상없이 외래 추적 관찰중이다.

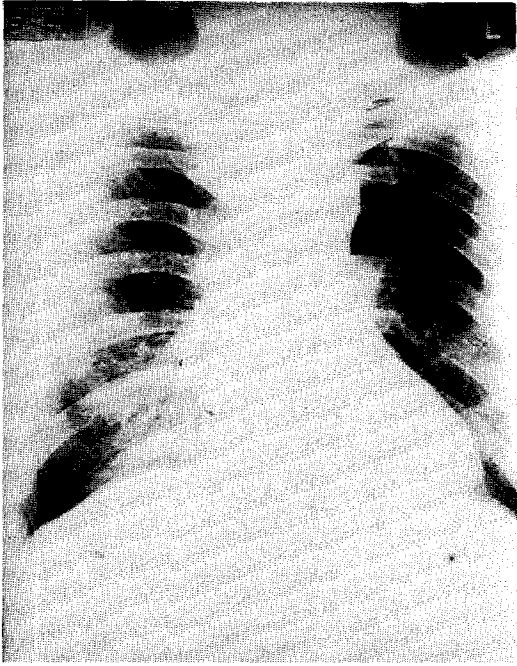


Fig. 4. Chest X-ray findings 40 days after admission (2 weeks after corticosteroid therapy). Markedly decreased radioopaque densities of reticular and granular patterns of middle & lower lung fields.



Fig. 5. Chest X-ray findings 6 months after discharge. No demonstration of radioopaque densities previously noted.

고 찰

Amiodarone은 약리학적으로 cationic amphiphilic drug으로 분류되며, 이들 약물들은 폐, 간, 각막, 피부 등의 조직에 phospholipid의 축적을 야기하여, 조직학적으로 phospholipidosis를 일으킨다.¹⁰⁾

Amiodarone은 그 작용 발현 시간이 길고, 고농도의 부하 용량을 필요로 하며 반감기는 길고 다양하여 평균 52일 정도이다.¹¹⁾ Amiodarone으로 인한 폐독성의 빈도는 매우 다양하게 보고되고 있는데, 이는 주로 임상 독성에 대한 정의가 분명하지 않고 특수한 진단적 검사 방법이 부족하기 때문이다. 폐독성의 빈도는 대략 6% 정도이다.^{2, 12-17)} Amiodarone으로 치료를 받고 있는 환자의 대부분이 높은

사망률을 가지고 있고, 약물 투여 중지 후에도 제거되는 시간이 길어서 amiodarone 폐 독성에 관한 사망률을 수적으로 나타내는 것은 어렵다. 대략 사망률은 5-10% 정도로 추정된다.¹⁷⁻¹⁸⁾

현재 Amiodarone 폐독성은 크게 직접적인 독성 작용과 과민성의 2가지 기전으로 설명되고 있다.²⁰⁾

Amiodarone은 용해 소체의 phospholipase A와 C를 억제하여 용해 소체 내에 phospholipid의 축적을 일으킨다.²¹⁻²²⁾ 폐에서는 세포 내 phospholipidosis가 주로 폐포 대식세포에서 일어난다.²³⁾ 세포 내 phospholipidosis는 조직학적으로, 특징적인 거품 모양의 폐포 대식세포를 볼 수 있다. 이들 대식세포는 간질성 염증, 섬유화, 제2형 폐 세포의 과증식 등과 동반된다.²⁴⁾ 이러한 세포 내의 phospholipid의 축적이 직접적인 세포 독성과 관련된

지만, 어떻게 손상을 일으키는지는 분명치 않다. 동물 실험에 의하면 amiodarone이 산화성 폐손상을 일으킬 수 있다는 증거를 제시하고 있다.²⁵⁻²⁷⁾

Amiodarone 폐 독성은 200mg/day의 비교적 저용량이 amiodarone을 투여 받고 있는 환자에서도 보고되고 있으며, 또한 많은 환자들은 매우 높은 농도의 용량을 투여 받고 있으면서도 독성을 일으키지 않고 지내고 있다. 최근 연구에 의하면 amiodarone 폐 독성의 면역학적 기전을 제시하고 있다. Amiodarone 폐 독성 환자의 약 70%에서 기관지 폐포 세척 결과 임파구성 폐포염을 입증했다.^{20, 28-30)} 이들 임파구의 대부분은 T-임파구이며, 주로 CD8+이다. 이러한 CD8+ 임파구성 폐포염은 과민성 폐염과 유사한 형태를 보인다.³¹⁻³²⁾

Amiodarone 폐독성 환자의 대부분에서 호흡곤란, 특히 운동시 호흡곤란을 보이며 기침도 흔하게 볼 수 있다. 흉통은 대개 늑막성이며 많은 환자에서 나타난다. 그외에도 근위성 근육 허약, 근육통 및 발열, 피로감, 체중 감소 등도 흔히 볼 수 있다.¹³⁾ 이러한 증상들은 대개 amiodarone을 투여 받은지 수 개월 후에 나타나지만, 초기에 나타날 수도 있다. 청진상 폐포음과 늑막성 마찰음을 들을 수 있고, 피부 변색, 각막 축적 등도 볼 수 있다.³³⁾

검사실 소견상 백혈구 증다증, 적혈구 침강 속도의 증가, 혈청 LDH의 증가 등을 볼 수 있고, 갑상선 기능 검사상 rT₃의 증가가 나타난다.¹⁸⁻¹⁹⁾

전형적인 방사선 소견으로 미만성 및 양측성 침윤을 볼 수 있고, 간질성 혹은 폐포성으로도 나타날 수 있다.^{13, 17)} 환자의 1/3에서는 폐엽성으로 나타난다.¹⁶⁾

증상이 있는 환자의 폐기능 검사상 제한성 폐기능 장애로 나타나고 확산능의 감소 및 동맥혈의 저산소증의 소견을 볼 수 있다.^{15, 34-36)}

Amiodarone 폐독성의 임상 소견은 비특이적이며, 울혈성 심부전, 감염, 폐전색, 악성 종양 등과 감별 진단이 필요하다.³⁵⁾ 흉부 컴퓨터 촬영, gallium-67 페스캔과 기관지 폐포 세척을 통한 조직학적, 세포학적 검사 등이 진단에 도움이 될 수 있다. Amiodarone 폐 독성은 (1) 환자가 amiodarone을 투여 받고 있고, (2) 새로운 증상이 나타

나고, (3) 새로운 방사선상 침윤이 나타나거나, 변했을때, (4) 울혈성 심부전, 감염, 폐 전색증, 악성 종양 등을 완전히 배제했을 때 진단할 수 있다.³³⁾

Amiodarone 폐 독성의 치료는 우선 amiodarone의 투여를 중지하고 prednisone을 처음 하루에 40-60mg씩 2-6개월 동안 서서히 감량하면서 사용할 수 있다. 만약 너무 일찍 steroid 투여를 중단하면, 흔히 재발을 유발할 수 있다.¹⁸⁾

요 약

저자들은 Low grade IVa의 심실성 기외 수축으로 진단 받고, amiodarone을 약 7개월간 투여 받은 환자에서 amiodarone으로 야기된 간질성 폐 질환의 1례를 경험하였기에 그 휘기성에 비추어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Waxman HL, Groh OC, Marchinski FE, Buxton AE, Sadowski LM, Horowitz LN, Josephson ME, Kastor JA : Amiodarone for control of sustained ventricular tachyarrhythmia clinical and electrophysiologic effects in 51 patients. *Am J Cardiol* 50 : 1066-1074, 1982.
2. Raeder EA, Podrid PJ, Lown B : Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am Heart J* 109 : 975-983, 1985.
3. Harris L, McKenna OJ, Rowland E, Holt DO, Storey GCA, Krikler DM : Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation* 67 : 45-51, 1983.
4. Gornam JP : Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiac* 2 : 111-28, 1983.
5. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP : Rela-

- tionships between amiodrone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. *Am Heart J* 106 : 931-35, 1983.
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* 68 : 88-94, 1984.
 7. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, Shoshani C, Spielman SR, Greenspon AJ : Steady-state serum amiodarone concentrations : relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med* 101 : 462-69.
 8. Mason JW : Drug therapy : amiodarone. *N Engl J Med* 316 : 455-66, 1987.
 9. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert JS : Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation* 67 : 1347-1355, 1983.
 10. Lullman-Rauch R : Drug-induced lysosomal storage disorders. In Dingle JT, Jacques PJ, Shaw IH : *Lysosomes for applied biology and therapeutics*. North Holland Publishing Co, New York, 1979, pp49-130.
 11. Holt DW, Tucker GT, Jackson Pr, Storey GCA : Amiodarone Pharmacokinetic. *Am Heart J* 106 : 840-847, 1983.
 12. Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, Josephson ME : Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med* 97 : 839-845, 1982.
 13. McGovern B, Garan H, Kelly E, Ruskin JN : Adverse reactions during treatment with amiodarone hydrochloride. *Br Med J* 287 : 175-180, 1983.
 14. Moradty F, Sauve MJ, Malcne P, Shen EN, Schwartz AB, Bhandari A, Keung E, Sung RJ, Scheinman MM : Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 52 : 975-979, 1983.
 15. Kudenchuk PJ, Pierson DJ, Greene HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB : Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 86 : 541-548, 1984.
 16. Kennedy JI, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD : Amiodarone pulmonary toxicity : clinical, radiologic, and pathologic correlations. *Arch Intern Med* 147 : 50-55, 1987.
 17. Dean PJ, Groshart KD, Porterfield JG, Iansmith DH, Goledn EB Jr : Amiodarone-associated pulmonary toxicity. *Am J Clin Pathol* 87 : 7-13, 1987.
 18. Martin WJ II, Rosenow EC III : Amiodarone pulmonary toxicity : recognition and pathogenesis(part I). *Chest* 93 : 1067-1075, 1988.
 19. Martin WJ II, Rosenow EC III : Amiodarone pulmonary toxicity : recognition and pathogenesis(part II). *Chest* 93 : 1242-1248, 1988.
 20. Martin WJ II : Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 11 : 131-138, 1990.
 21. Heath MF, Costa-Jussa FR, Jacobs JM, Jacobson W : The induction of pulmonary phospholipidosis and the inhibition of lysosomal phospholipases by amiodarone. *Br J Exp Pathol* 66 : 391-397, 1985.
 22. Kodavanti UP, Mehendale HM : Amiodarone-and desethylamiodarone-induced pulmonary phospholipidosis, inhibition of phospholipases in vivo, and alteration of (¹⁴C) amiodarone uptake by perfused lung. *Am J Resp Cell Molecul Biol* 4 : 360-378, 1991.
 23. Arbustini E, Grasso M, Salerno JA, Gazazzi A, Pucci, Bramerio M, Calligaro A, Ferrans VJ : Endomyocardial biopsy finding in two patients with idiopathic dilated cardiomyopathy receiving long-term treatment with amioda-

- rone. *Am J Cardiol* 67 : 661-662, 1991.
24. Myers JL, Kennedy JL, Plumb VJ : Amiodarone lung : pathologic findings in clinical toxic patients. *Hum Pathol* 18 : 349-364, 1987.
 25. Hasan T, Kochevar IE, Andulah D : Amiodarone phototoxicity to human erythrocytes and lymphocytes. *Photochem Photobiol* 40 : 715-719, 1984.
 26. Li ASW, Chignell CF : Spectroscopic studies of cutaneous photosensitizing agents : IX a spin trapping study of the photolysis of amiodarone and desethylamiodarone. *Photochem Photobiol* 45 : 191-197, 1987.
 27. Kennedy TP, Gordon GB, Sciuto AM, Gurtner GH : Amiodarone causes acute oxidant lung injury in ventilated and perfused rabbit lungs. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 : 23-36, 1988.
 28. Israel-Biet D, Venet A, Caubarrere I, Bonam G, Daniel C, Chretien J, Hance AJ : Bronchoalveolar lavage in amiodarone pneumonitis. *Chest* 91 : 214-220, 1987.
 29. Akoun GM, Cadranel JL, Blanchette G, Milleron BJ, Mayaud CM : Bronchoalveolar lavage cell data in amiodarone-associated pneumonitis. *Chest* 99 : 1177-1182, 1991.
 30. Cherniar RM, Banks DE, Bell DY, Davis GS, Hughes JM, King TE : Broncho-alveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 141 : S169-S202, 1990.
 31. Leatherman JW, Michael AF, Schwartz BA, Hoidal JR : Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 100 : 390-392, 1984.
 32. Semenzato G, Agostini C, Zambello R, Trentin L, Chilosi M, Pezzolo G, Marcer G, Cipriani A : Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis : phenotypic and functional analyses. *J Immunol* 137 : 1164-1172, 1986.
 33. Pitcher WD : Southwestern internal Medicine Conference : amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Med Sc* 303 : 206-212, 1992.
 34. Gleadill IC, Wose RA, Schofeld SA, Scott PP, Guarnieri T, Levine JH, Griffith LSC, Ventri EP : Serial lung function testing patients treated with amiodarone : a prospective study. *Am J Med* 86 : 4-19, 1989.
 35. Magro SA, Lawrence EC, Wheeler SH, Krafchek J, Lin H, Wyndham CRC : Amiodarone pulmonary toxicity : prospective evaluation of serial pulmonary function tests. *J Am Coll Cardiol* 12 : 781-788, 1988.

- Abstract -

A Case of Amiodarone-induced Interstitial Lung Disease

Byeong Hun Kim, Jong Won Park, Jin Hong Jung, Kwan Ho Lee
Young Jo Kim, Bong Sup Shim, Hyun Woo Lee

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Amiodarone has a potent suppressive effect on supraventricular and ventricular dysrhythmias, so has widely used as a class III antiarrhythmic agent. However, significant side effects were noted in over 50% of patients treated. Pulmonary toxicity represents the most serious adverse reaction limiting the clinical efficacy of this new antidysrhythmic drug. A 66-year-old male had received amiodarone 200mg/day for 7 months to control high grade ventricular premature contraction and was admitted due to dyspnea on exertion for 1 week. At the time of admission end-inspiratory crepitant rale was heard on auscultation. The roentgenogram of his chest revealed reticular and granular radioopaque densities on both lower lung fields and high resonance CT revealed interstitial fibrosis and pneumonic consolidations on the periphery of the both middle and lower lobes. Trans-bronchoscopic lung biopsy revealed non-specific interstitial fibrosis. The laboratory findings were non-specific. We present a case of amiodarone-induced interstitial pulmonary disease clinically improved by cortico-steroid therapy.

Key Words : Amiodarone, Antiarrhythmic agent, Amiodarone pulmonary toxicity, Phospholipidosis