

## 심방세동 환자에서 Amiodarone 사용 후 여러 가지 합병증이 발생한 1례

포항 선린병원 내과

송윤석·양경호·정선호·류병한·박준석·정여진·정용석·김용복

### A Case of Amiodarone Induced Multiple Complications in Patient with Atrial Fibrillation

Yun Seok Song, M.D., Kyung Ho Yang, M.D., Sun Ho Jung, M.D., Byung Han Ryu, M.D.,  
Joon Seok Park, M.D., Yeo Jin Jung, M.D., Yong Suk Jeong, M.D., Young Bok Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Sunlin Hospital  
Pohang, Korea*

#### Abstract

Amiodarone is an effective antiarrhythmic agent that being widely used for the management of supraventricular and ventricular tachyarrhythmias. But long term amiodarone therapy can develop variety of adverse effects which include pulmonary toxicity, hepatotoxicity, thyroid dysfunctions, corneal deposits, bone marrow suppression, neuropathies, etc. There have been many reports about amiodarone induced toxicities that affects individual organs. However, it is rare that about multiple organ damages concurrently in patients with amiodarone therapy. We experienced that a case of amiodarone-induced multi organ complications and their recovery after amiodarone withdrawal. Here, we are to report this case.

**Key Words :** Amiodarone, Multi organ complications

## 서 론

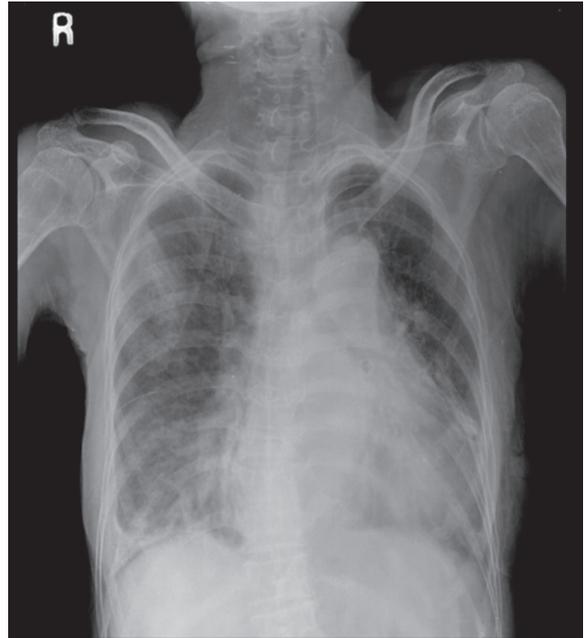
Amiodaron은 benzofurane 유도체로 심근의 활동전위 기간을 연장시킴으로써 상심실성 및 심실성의 각종 부정맥 치료에 유용한 효과가 있는 것으로 알려져 순환기내과 분야에서 널리 사용되는 약물이다. 하지만 약물을 사용한 환자의 30~93%에서 폐, 간, 갑상선, 각막, 피부, 골수, 신경 등 다양한 장기에서 부작용이 보고되어 사용의 제한점이 되고 있다[1-3]. Amiodarone 사용시 여러 가지 부작용이 함께 발생한 증례에 대한 보고는 드물며, 우리나라에서 아직까지 보고된 예는 없다. 저자들은 최근 장기간 amiodarone을 복용한 환자에서 폐, 간, 갑상선, 각막에 동시에 합병증이 발생한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

75세 여자가 수상 후 좌측 대퇴골 골절로 본원 정형외과로 입원하였다. 입원 당시 시행한 단순흉부 X선 검사상 이상소견으로 내과에 의뢰되었다. 과거력상 약 2년3개월여 전부터 심방세동으로 개인의원에서 Amiodarone 200 mg을 하루 두번 꾸준히 복용 하였다. 사회력 상 흡연력 및 음주력은 없었으며 신체검사상 환자는 기침, 객담, 발열, 호흡곤란 등의 호흡기 관련 증상은 없었고 혈압 130/90 mmHg, 심박수 분당 84회, 호흡수 분당 18회, 산소포화도가 88%로 체크 되었으며 청진상 양측 하폐야에서 수포음이 들렸다.

말초혈액검사서 백혈구  $10,900/\text{mm}^3$ , 혈색소 12.2 gm/dL, 혈소판  $165,000/\text{mm}^3$ , ESR 62 mm/hr이었고 AST 158 IU/L, ALT 177 IU/L로 증가된 소견을 보였고, HBs Ag 음성, Hbs Ab 양성, Anti-HCV 음성이었으며 갑상선기능검사상 T3 1.02 ng/ml, FT4 0.57 ng/dl, TSH 17.557 uIU/mL로 hypothyroidism 소견을 보였다.

단순흉부 X선 검사상 양폐야에 다발성 폐경화가 관찰되었고(Fig. 1), 흉부 고해상 컴퓨터촬영상 양하폐야에 폐경화, 간유리 음영 및 흉막삼출 소견과

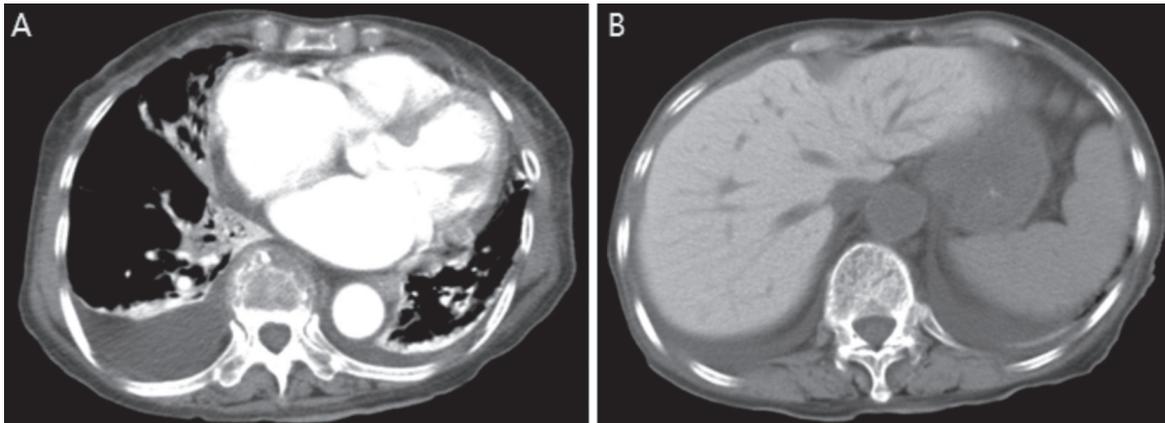


**Fig. 1.** Initial chest X-ray shows multifocal patchy consolidations in both lung fields.

함께 흉막, 흉부 림프절에 음영증가된 소견이 관찰되었으며(Fig. 2A) 복부 컴퓨터촬영상 간에 특징적으로 음영증가된 bright liver 소견이 관찰되었다(Fig. 2B). 또한 안과에서 시행한 세극등 현미경검사소견상 각막상피 아래쪽으로 황갈색의 침착물이 관찰되었다.

이에 Amiodarone에 의한 폐독성, 간독성, 각막병증, 갑상선저하증으로 진단하여 Amiodarone 중단 및 저용량 levothyroxine (Synthyroid 0.05mg qd) 투여하며 경과관찰 하였으며 정형외과에서 수술시행 후 휠체어보행이 가능한 상태로 퇴원하였다.

한달 후 외래에서 추적검사결과 말초혈액검사상 AST 60 IU/L, ALT 27 IU/L, 로 감소 소견 보였고, T3 0.80 ng/ml, FT4 0.93 ng/dl, TSH 9.092 uIU/mL 로 호전양상을 보였다. 단순 흉부 X선 검사상 양 폐야의 폐경화 소견이 호전 되었고(Fig. 3) 흉부 고해상 컴퓨터촬영상 양 하폐야의 폐경화, 간유리 음영 및 흉막삼출 소견이 호전되었으며 간의 음영증가 소견도 감소된 양상을 보였다. (Fig. 4) 이후 Amiodarone 중단 상태하에 외래 경과관찰 중이다.



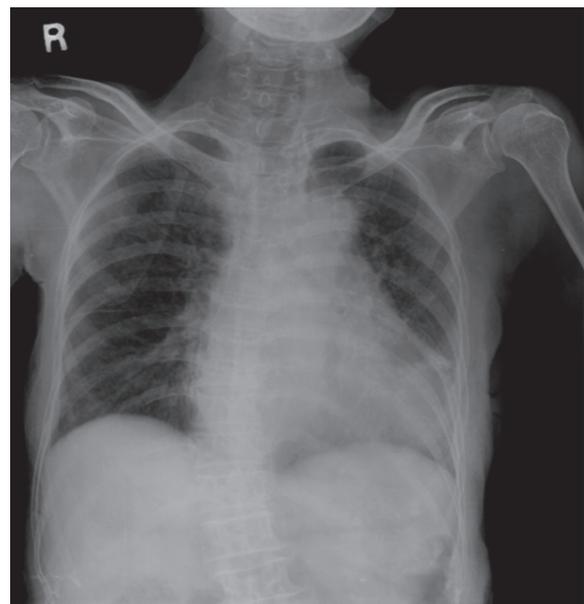
**Fig. 2.** A. Chest CT shows consolidations on both lung parenchymes and increased enhancement of both pleura with pleural effusion. B. Bright liver; High attenuated liver on non-enhanced abdominal CT.

### 고 찰

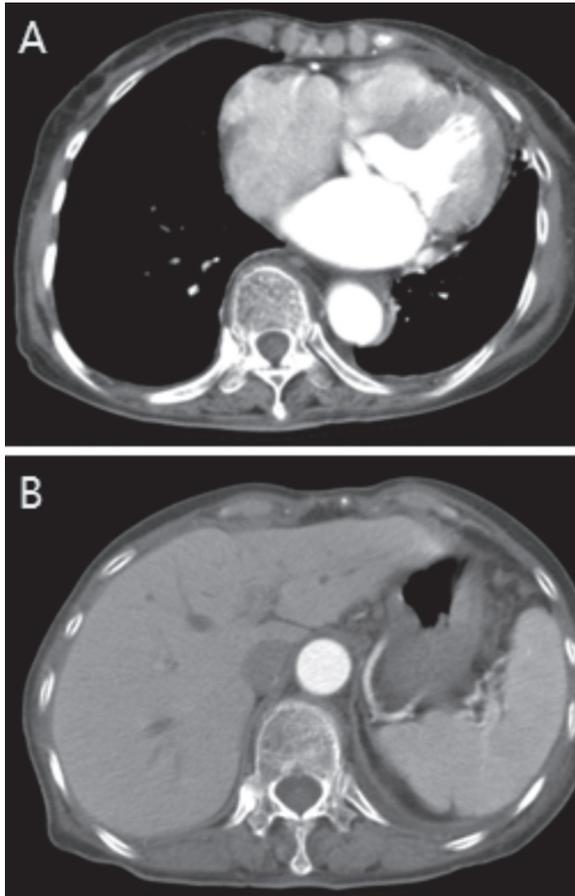
Amiodarone은 iodinated benzofuran 유도체로서 처음에는 협심증 치료를 위한 혈관확장제로 소개되었으나 이후 항부정맥 효과가 있다는 사실이 알려지게 되었으며 현재 심실성 및 상심실성 부정맥에 효과적인 약제로 널리 사용되고 있다. 투여 후 작용발현 시간이 길고 생체 이용률이 낮으며 반감기는 8일에서 107일까지 다양하게 보고되나 평균 52일 정도이다[3]. Amiodarone은 phospholipase A의 강력한 억제제로 작용하여 폐를 비롯한 여러 조직의 lysosome에 인지질의 축적을 야기시킴으로서 직접적인 세포독성을 발생시킬 수 있으며 여러 연구들에서 폐, 간, 각막, 피부 등의 조직에 인지질 축적으로 인한 변화가 보고되었다[4,5].

특히 폐독성은 가장 심각한 부작용으로 알려져 있는데 1980년 Rotmensch에 의해 처음 보고된 이후 약물복용자의 1~15%에서 발생하고 amiodarone의 투여량, 특히 누적량에 비례하여 증가하는 것으로 알려져 있다[3,5-7]. 폐독성의 발병기전은 명확히 밝혀지진 않았으나 phospholipidosis에 의한 직접적인 세포독성과 간접적인 염증성 혹은 면역적 반응에 의한 손상의 복합기전으로 일어나는 것으로 생각되고 있다[4]. 폐독성의 가장 흔한 초기증상은 마른 기침이며 발열, 호흡곤란, 늑막통, 체중감소 등이

나타날 수 있다. 또한 폐확산능의 감소가 나타날 수 있고 폐기능검사와 기관지내시경이 진단에 도움이 될 수 있다[4,7,8]. 조직학적 검사상 폐포와 간질에 lamellar inclusion body를 포함한 foamy lipid-laden macrophage가 관찰되는 경우가 특징적이지만 비특이적인 염증과 섬유화의 소견을 보이는 경우도 흔하다[3,4,7]. 방사선학적으로 흔한 소견은 폐포성



**Fig. 3.** Follow-up chest X-ray at 1 month after amiodarone withdrawal shows improved consolidations on both lung fields.



**Fig. 4.** A. Follow-up chest CT at 1 month after amiodarone withdrawal shows improved consolidations and pleural effusion. B. The chest CT also shows decreased liver attenuation compared with spleen.

혹은 간질성 음영증가이며, 흉수나 흉막비후소견이 나타나는 경우도 있다[4,7]. 폐독성의 치료는 amiodarone의 중단이며 급성악화양상을 보이는 환자에서 corticosteroid 투여를 고려할 수 있으나 대규모 대조연구는 부족한 상황이다. 대부분의 증례에서 약물중단 1~3개월 이후 병변의 호전을 관찰할 수 있으며, 추적관찰을 통한 방사선검사상 85% 이상의 환자에서 완전관해를 보인다[7]. 본 증례의 경우 환자는 기침을 비롯한 호흡기 증상은 전혀 호소하지 않았으나 산소포화도 감소소견을 보였고 방사선학적으로 흔한 소견인 간질성 음영증가 및

비교적 드물게 나타나는 흉수와 흉막비후소견을 보였으며 특별한 치료 없이 약제 중단 후 1개월 만에 방사선학적 소견이 호전됨을 확인할 수 있었다.

Amiodarone 투여 후 약 25%에서 혈청 aminotransferase 상승이 보고 되었으며 대부분은 무증상이나 증상이 동반된 독성간염도 3% 미만에서 보고 되었다[9]. Amiodarone으로 인해 유발된 독성간염의 기전은 인지질중에 의한 직접적인 세포독성과 metabolic idiosyncrasy로서 생성된 대사산물에 의한 작용이 함께 관여하는 것으로 생각되며[9,10], 병리조직학적 특징은 Mallory bodies, 지방변성, 간소엽내 염증침착, 섬유화, 인지질중 등 알코올성 간질환과 유사점이 많으나 phospholipid-laden lysosomal lamellar bodies의 존재가 감별점이 될 수 있다[9-12]. 본 증례에서처럼 CT상 Bright liver 소견을 보이는 경우가 있는데, 이는 amiodarone에서 유리된 iodine이 간에 침착되어 방사선 불투과성을 나타내기 때문에 관찰되는 소견이다[9,10]. Amiodarone으로 인한 간독성은 약제를 중단하면 대부분 간기능이 정상으로 회복한다고 알려져 있으나 드문 경우 사망도 보고되었다[9,13,14]. 본 증례의 경우 약제중단 후 간수치가 정상으로 회복되었고 추적 흉부 컴퓨터촬영에서 간음영의 감소를 확인할 수 있었다.

Amiodarone은 분자량의 약 37%가 요오드로 구성되어 구조적으로 갑상선호르몬과 유사하며 100 mg 투여 시 3 mg 정도의 유리요오드가 대사과정에서 배출된다. 이처럼 amiodarone의 대사과정에서 유리되는 다량의 요오드에 의해 갑상선 기능이상이 초래될 수 있으며, amiodarone에 의해 T4의 outer ring deiodination이 억제되어 혈청 T3는 감소하고 T4와 rT3는 상승할 수 있다[15-17]. Amiodarone에 의한 갑상선 기능이상으로는 갑상선 기능 항진증 (Amiodarone Induced Thyrotoxicosis, AIT)이 1~23%, 갑상선 기능 저하증(Amiodarone Induced Hypothyroidis, AIH)이 1~32%로 보고되었으며, 특히 AIT는 요오드 섭취가 적은 지역에서, AIH는 요오드 섭취가 많은 지역에서 각각 상대적으로 높은 비율로 발생하는 것으로 알려져 있다[18]. 2003년 진 등의 보고에 의하면 한국인의 경우 약 1/3에서 갑상선 기능이상이 출현하며 대부분의 경우 갑상선

기능저하증으로 나타난다[19]. AIH의 치료는 약제를 중단 혹은 감량하고 levothyroxine 투여를 병행할 수 있다. AIT는 amiodarone의 긴 반감기와 약제중단 시 발생할 수 있는 일시적인 갑상선 기능항진증 및 부정맥의 악화 가능성으로 인해 치료가 어렵고 오래 걸리는 것으로 알려져 있다[20,21]. 본 증례에서 갑상선 기능이상은 한국인에서 흔하다고 보고된 대로 갑상선 기능저하증으로 나타났으며 약제중단과 levothyroxine 투여를 병행하여 효과를 볼 수 있었다.

각막색소침착은 장기간 amiodarone을 투여한 환자 중 약 70~100%에서 나타난다. 안과 검사상 각막상피에 황갈색 혹은 회색의 선상모양 침착을 관찰할 수 있으며 침착물이 많은 경우 소용돌이 형태를 보이기도 한다. 눈에 대한 부작용으로 시력저하를 일으키는 경우는 드물지만, 소수에서 holo vision, 눈부심, blurred vision 등의 증상이 나타난다. 각막색소침착은 약물의 용량과 연관성이 있고 대부분의 경우 약물을 중단하면 사라진다[21,22]. 본 환자 역시 시력이상 등 증상 호소는 없었으나 안과검사를 통하여 각막색소침착을 확인할 수 있었다.

Amiodarone은 여러 장기에서 phospholipidosis의 공통된 기전을 통해서 부작용을 일으킬 수 있으며 다량으로 유리된 요오드에 의해서 간 침착, 갑상선 기능이상을 일으킬 수도 있다. 따라서 amiodarone 투여시 부작용에 유의해야 할 뿐만 아니라 부작용 발생시 다른 장기에 대한 평가가 필요하다. 또한 각막색소침착은 증상을 일으키는 경우는 드물지만 대부분의 환자에서 나타나므로 안과적 검사시행을 고려할 수 있을 것이다. 치료는 대부분 약제중단 후 호전되는 것으로 알려져 있으며 본 증례에서도 여러 가지 합병증이 함께 발생하였으나 약제중단 후 모두 호전됨을 경험하였다.

## 요 약

저자들은 장기간 amiodarone을 투여한 환자에서 여러 가지 합병증이 동시에 발생하고 약제 중단 후 모두 호전된 예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Holt DW, Storey GC, Krikler DM. Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation* 1983;**67**:45-51.
- Raeder EA, Podrid PJ, Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am Heart J* 1985;**109**:975-83.
- Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987;**316**:455-66.
- Martin WJ, 2nd, Rosenow EC, 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 1). *Chest* 1988;**93**:1067-75.
- Martin WJ, 2nd, Rosenow EC, 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 2). *Chest* 1988;**93**:1242-8.
- Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado S. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980;**100**:412-3.
- Camus P, Martin WJ, 2nd, Rosenow EC, 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 2004;**25**:65-75.
- Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;**4**:1250-9.
- Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishak KG, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989;**9**:679-85.
- Hoteit MA, Sanchez W. A bright liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;**6**:xxii.
- Rigas B, Rosenfeld LE, Barwick KW, Enriquez R, Helzberg J, Batsford WP, et al. Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients. *Ann Intern Med* 1986;**104**:348-51.
- Poucell S, Ireton J, Valencia-Mayoral P, Downar E, Larratt L, Patterson J, et al. Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. Light, immunohistochemical, and electron microscopic

- studies. *Gastroenterology* 1984;**86**:926-36.
13. Richer M, Robert S. Fatal hepatotoxicity following oral administration of amiodarone. *Ann Pharmacother* 1995;**29**:582-6.
  14. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas J, Tiniakos D, Tsigas D, Tiniakos G. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1991;**38**:71-4.
  15. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;**118**:706-14.
  16. Rao RH, McCreedy VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;**62**:563-8.
  17. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;**126**:63-73.
  18. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, *et al.* Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;**101**:28-34.
  19. Jin SW, Yoon HJ, Lee JM, Oh YS, Lee MY, Rho TH, *et al.* Incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Korean. *Korean J Med* 2003;**64**:664-9.
  20. Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem* 1989;**35**:1882-7.
  21. Mantyjarvi M, Tuppurainen K, Ikaheimo K. Ocular side effects of amiodarone. *Surv Ophthalmol* 1998;**42**:360-6.
  22. Ingram DV. Ocular effects in long-term amiodarone therapy. *Am Heart J* 1983;**106**:902-5.