

Piprinhydrate (Diphenylpyraline, Plokone[®]) 에 의해 유발된 Torsade de Points

한림대학교 의과대학 내과학교실

두영철 · 한태호 · 김대경 · 조병동 · 고순희 · 한규록 · 오동진

유규형 · 임종윤 · 고영박 · 이 영

= Abstract =

Torsade de Points Ventricular Tachycardia Associated with Piprinhydrate(Diphenylpyraline, Plokone[®])

Young-Cheoul Doo, M.D., Tae-Ho Hahn, M.D., Dae-Kyung Kim, M.D.,
Byung-Dong Cho, M.D., Soon-Hee Koh, M.D., Kyoo-Rok Han, M.D.,
Dong-Jin Oh, M.D., Kyu-Hyung Ryu, M.D., Chong-Yun Rim, M.D.,
Young-Bahk Koh, M.D., Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, University of Hallym, Seoul, Korea

Torsade de Points is unique polymorphic ventricular tachycardia associated with QT interval prolongation. The mechanism of Torsade de Points was not defined exactly but triggered activity associated with afterdepolarization and/or dispersion of repolarization were known possible explanation. Torsade de Points is most often induced by various drugs such as antiarrhythmic agents, antipsychotic agents, antibiotics, and antihistamines. Astemizole(Hismanal[®]) and Terfenadine among antihistamines are reported that cause leading to a Torsade de Points. We experienced the case of Torsade de Points which was induced with Piprinhydrate (Diphenylpyraline, Plokone[®]), antihistamine of ethanolamine derivatives, expressed recurrent syncope and dizziness in a young lady.

KEY WORDS : Torsade de points · Antihistamine · Ventricular Tachycardia · Piprinhydrate.

서 론

Torsade de Points(이하 TDP)는 다형심실빈맥(Polymorphic ventricular tachycardia)으로 QT 간격이 증가된 경우로 정의 하는데 발생기전에 대하여 아직까지 논란이 되고 있으나 재분극의 분산(Dispersion of repolarization)이나 afterdepolarization에 의한

trigger activity 하나로만 설명하기 어려우며 이들이 복합적으로 관여하고 있는 것으로 생각하고 있다¹⁻⁴⁾. TDP를 일으키는 원인으로 여러가지가 알려지고 있으나 그중 많은 부분을 차지하고 있는것이 약제로⁵⁻¹³⁾ 항히스타민제중 Astemizole(Hismanal[®])과 Terfenadine은¹⁴⁻¹⁷⁾ TDP를 유발하는 것이 많은 증례 보고로 알려져 있으나 Ethanolamine derivative 계열인 Piprinhydrate(Diphenylpyraline, Plokone[®])에 의한 TDP의

유발에 대한 보고는 아직 없었다. 피부소양증으로 3일간 통상적인 용량의 Piprinhydrate를 복용한후 실신을 주소로 내원하여 TDP로 진단후 치료받은 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

현병력 : 25세 여자환자가 반복되는 실신및 현훈을 주소로 새벽 4시 응급실로 내원하였다. 환자는 3일전부터 여드름에 동반된 소양증으로 피부과에서 Laser치료 및 Piprinhydrate 3mg을 하루 3번 복용하고 있다가 내원 하루전 저녁 12시경 텔레비전 시청중 갑자기 정신을 잃었다. 갇후 계속해서 발생하는 현훈을 주소로 내원하게 되었다. 과거병력상 특이한 사항은 없었으며 최근 상기 약제 외에는 약물을 섭취하지 않았으며 가족력상에도 특이한 사항은 없었다.

이학적검사 : 내원당시 의식은 명료한 상태였으며 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 분당 90회였다. 체온 36.5℃, 호흡 18회였다. 흉부청진및 심음청진상 이상이 없었으며 복부검사상 간비대및 비장비대의 소견은 없었다.

검사소견 : 일반혈액 검사상 백혈구 12,000/mm³, 헤모글로빈 11.9g/dl, 혈소판 157,000/mm³였고 전해질 검사상 Na⁺ 144mEq/dl, K⁺ 3.8mEq/dl, Cl⁻ 111mEq/dl, Ca²⁺ 8.9mg/dl, Mg²⁺ 2.1mEq/L 였다. 간기능 검사, 혈액 응고검사 그리고 뇨검사는 정상소견을 보여 주었다. 흉부 X-선검사도 정상소견을 보여 주었다. 내원당

시 심전도는 정상동조음으로 수정된 QT(QTc) 간격이 0.52sec로 증가되어 있으며(Fig. 2) 현훈발생시 측정된 심전도상 전형적인 다형심실빈맥의 소견에 Lead의 중심을 축으로 twist하는 TDP의 전형적인 모양을 보여주고 있었으며 수초후 자연적으로 소멸되는 소견을 보여 주었다(Fig. 1).

치료 및 경과 : 응급실에 내원이후 계속적으로 3초~10초사이로 부정맥이 발생하였고 현훈이 발생하여 처음에 MgSO₄ 2g을 일시에 주사하였고, 계속 부정맥이 발생하여 2g을 다시 주사하고 5mg/min로 지속주사를 시작하여 부정맥의 발생빈도에 따라 10mg/min까지 증량한 후 리듬의 안정을 찾았다. 다음날 측정된 심전도상 QTc 간격이 0.43sec로 감소하였으며(Fig. 2) MgSO₄ 투여 2일에 측정된 심전도상 QTc 간격이 0.37sec로 정상으로 돌아왔다(Fig. 2). 동반되었던 T-U파의 변화도 QT 간격이 정상으로 되면서 정상으로 돌아왔다(Fig. 3). QTc 간격이 감소하기 시작한후 MgSO₄의 지속주사용량을 감소시켜 QTc 간격이 정상소견을 보인 2일후 중단하였고 이후 부정맥은 재발하지 않았다. 입원동안 더 이상의 증상발생이 없었으며 계속 측정된 심전도상 QT 간격은 정상을 보였다.

고 안

Torsade de Points는 QT interval의 증가를 동반한 다형심실빈맥(polymorphic ventricular tachycardia)으

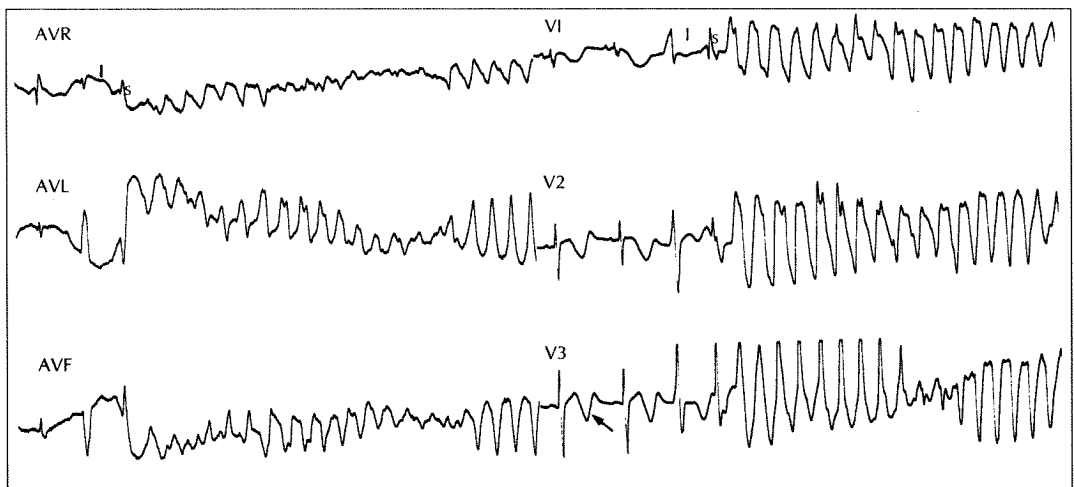


Fig. 1. Torsade de points induced by Piprinhydrate(Plokon®) EKG at admission. Polymorphic ventricular tachycardia with QT interval prolongation is noted and torsade de points initiated by a long-short(L-S) ventricular sequence. Large prominent TU wave are present(arrow). Paper speed, 25mm/sec.

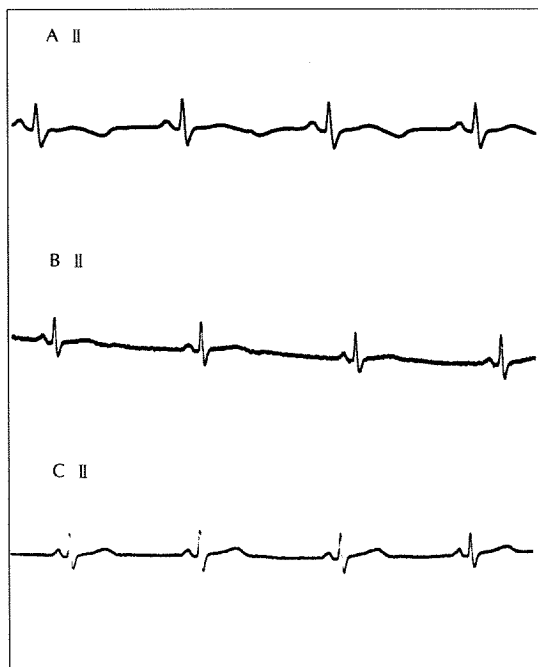


Fig. 2. ECG(Lead II rhythm strip)

- A : At admission.
ECG showed QT interval prolongation(QTc interval=0.52 sec).
- B : At first day of magnesium therapy.
ECG showed QT interval shortening(QTc interval=0.43 sec).
- C : At second day of magnesium therapy.
ECG showed normal QT interval(QTc interval=0.37 sec).

로 정의할 수 있다. Sporadic occurrence가 보고되곤 하지만 Familial pattern으로 발생하는 Congenital or Idiopathic form과 약제, 서맥성 부정맥, 또는 전해질장애에 의해 이차적으로 발생하는 Acquired form으로 분류할 수 있고 그 원인으로는 Congenital long QT syndrome에 동반되는 경우와 항부정맥제(Class IA, IC, III)^{5,6)}, 삼환계 항불안제⁹⁾, Phenothiazine¹⁰⁾, Erythromycin 등의 항생제¹²⁻¹³⁾, 항히스타민제(Astemizole, Terfenadine)등의¹⁴⁻¹⁷⁾ 약제에 의한 경우 그리고 Hypokalemia, Hypomagnesemia, Hypocalcemia등의 전해질 이상, 서맥성 부정맥¹⁸⁾, 기아, 신경성 식욕부진, 갑상선 기능저하증 그리고 뇌출혈이나 손상의 뇌혈관질환에서 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.

이러한 원인중 약제에 의한 경우가 많이 보고 되고 있는데, 항히스타민제중 Astemizole과 Terfenadine에 의한 것은 많은 증례 보고를 통해 알려져 있으나 다른 종류의 항히스타민제에 대한 보고는 없었다. Ethanolamine derivative의 항히스타민제인 Piprinhydinate (Diphenylpyraline, Plakon[®])은 오래전부터 가격이 저렴하고 효과가 좋아 널리 사용되고 있었지만 부정맥과 관련된 증례보고는 없었다. 대부분의 다른 항히스타민제와 같이 약제의 분포 및 대사에 대하여 잘 알려져 있지 않으나 대부분이 간으로 대사되는 것으로 알려지고 있다. 본 증례의 경우는 기왕력상 특별한 문제

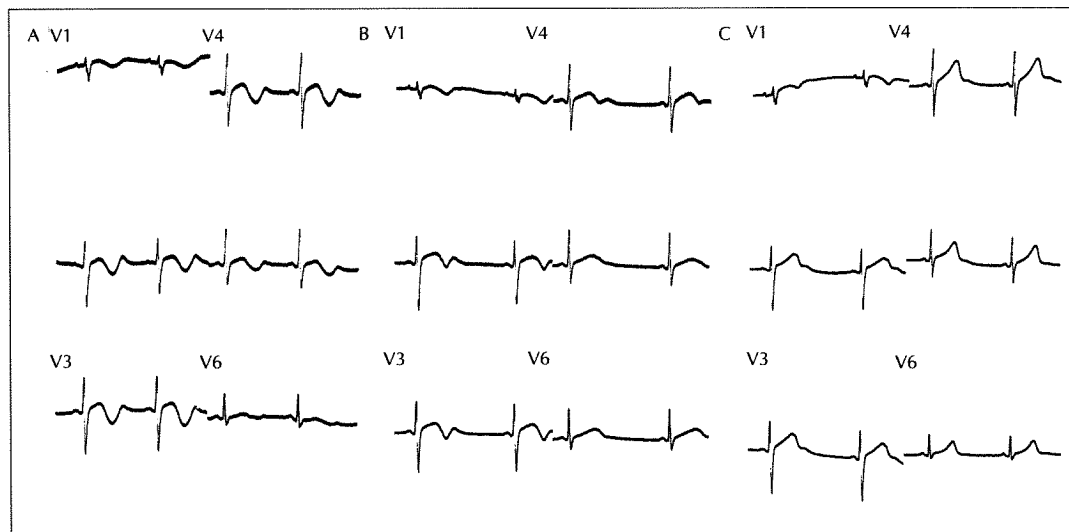


Fig. 3. ECG showed QT interval prolongation and prominent T-U wave change

(A : at admission) and normalized T-U wave change after magnesium therapy(B : 1st day of Mg^{2+} therapy, C : 2nd day of Mg^{2+} therapy).

없이 건강 하였던 젊은 여자에서 여드름과 동반된 소양 증으로 상용 용량을 복용하던중 TDP의 유발을 관찰할 수 있어서, 작용기전은 확실하지 않으나 기존에 쓰고 있는 다른 항히스타민도 심전도상 QT간격이 증가하거나 실신등의 증상이 발생하는 경우 TDP의 가능성에 대해 한번쯤은 고려해야 겠다.

TDP의 발생원인에 대해서는 많은 발전이 있었지만 발생하는 기전에 대해 아직까지 정확히 알려져 있지 않고 있다. 그러나 repolarization의 dispersion에 의한 reentry가 유발된다는 'dispersion hypothesis'와 afterdepolarization(이하 EAD)에 의한 triggered activity에 의한 'afterdepolarization hypothesis'가 가장 유력한 기전으로 생각되고 있으나 현재로는 한가지 기전으로 모든것을 설명하기는 어려우며 두가지 기전이 복합적으로 관여하는 것으로 생각되고 있다¹⁻⁴⁾.

최근에 TDP의 발생기전에 대한 연구중 흥미로운 연구결과는 좌심실벽의 deep subepicardium에 위치하는 M cell이라고 불리는 심실세포의 일부분에서 심내막과 심외막보다 활동전위의 상승속도가(rate of upstroke of action potential) 크며 활동전위의 rate dependence가 뚜렷하다는 것을 그리고 early afterdepolarization과 triggered activity가 발생할 수 있음을 밝혀 낸 것이며 또한 Quinidine이 M cell에서는 활동전위의 기간을(duration) 증가시키고 EAD과 triggered activity를 유발하지만 심내막과 심외막의 심실세포에서는 유발시키지 못함을 증명한 것이다¹⁹⁻²⁰⁾.

결론적으로 Quinidine에 노출된 'M cell'의 특별한 전기생리적인 특성으로 심실벽내 repolarization의 dispersion를 증가시켜 reentrant arrhythmia(특히 intramural reentry)를 유발하는 것으로 설명할 수 있으며 이러한 특징이 TDP의 기전을 고려할 때 중요한 의미를 가지는 것으로 생각할 수 있겠다. QTU 기간의 연장이 EAD으로 부터 유발될 수 있지만 EAD으로 부터 발생한 triggered activity 에서 어떻게 TDP의 특징적인 electrocardiographic QRS pattern 을 만드는지에 대해서는 확실하지 않다. 그러나 가능한 설명으로 점차로 다른 여러방향으로 전달되는 EAD에 의한 triggered activity가 intramural reentry를 일으키며 또한 심실벽내에 refractoriness or repolarization의 dispersion이 증가가 reentry activity의 증가없이 EAD-induced triggered activity의 propagation을 방해하

여 전형적인 TDP의 QRS pattern을 보여주는 것으로 설명할 수 있다⁴⁾.

Acquired Long QT Syndrome(이하 LQTS)에서와는 다르게 congenital LQTS에서 발생하는 부정맥은 EAD 대신에 Delayed afterdepolarizations(이하 DAD)에 의해 발생하는 것으로 생각되며 따라서 부정맥은 주로 adrenergic activity가 증가된 상황에서 발생하며 심박수에 비례하여 잘 발생하는 것으로 볼 수 있다. 그러나 일부 연구결과 alpha 또는 beta-adrenergic influences가 EAD의 expression 증가시키므로 EAD와 DAD 모두 TDP의 arrhythmogenesis에 역할을 하는 것으로 생각할 수 있다²¹⁻²²⁾.

TDP의 치료로 cardioversion, 약물(전해질)치료, 그리고 심박수를 증가시키는 방법등이 있으나 가장 기본적으로 QT 간격을 증가시키고 TDP를 유발한 약제나 조건의 중지및 전해질 교정 특히 Hypokalemia의 교정이 필요하다. Cardioversion및 lidocaine등은 치료에 효과적이지 못한 것으로 보고 되었고 치료의 근간은 심박수를 약제(Isoproterenol)나 rapid pacing에 의하여 심박수를 증가시키거나 Magnesium sulfate를 사용하는 것으로 알려지고 있다.

Mg-sulfate는 1984 Tzivioni등이²³⁾ 3명의 Acquired TDP환자에 사용하여 보고한 이래 많은 증례보고를 통해 효과적인 치료방법으로 인정되고 있다. Mg-sulfate의 작용기전에 대한 연구에서 EAD를 감소시켜 작용하는 것으로 즉 세포막 안정화 효과및 Ca^{2+} channel blocking 효과에 의한 것으로 알려지고 있다²⁴⁾. 이렇게 Mg-sulfate가 치료에 효과적이며 isoproterenol이나 cardiac pacing에 의하여 심박수를 증가시키는 방법이 심실기능이 저하되어 있는 환자나 허혈성 관동맥질환을 가진 환자에서는 금기이며 심계항진의 증상발생및 응급으로 pacing을 위한 장비의 필요성 그리고 QT 간격이 증가되어 있지 않은 환자에서는 치명적일 수 있기 때문에 TDP의 우선적인 치료로 Mg-sulfate의 정맥주사 치료가 사용되어야 할 것으로 생각된다. 본 증례에서도 Mg-sulfate의 사용으로 QT간격의 감소및 부정맥의 발생을 효과적으로 조정할 수 있었으며 경미한 오심외에 심한 부작용이 발생하지 않아 안전하게 사용할 수 있었다.

본 증례를 통해 항히스타민제중 그동안 보고 되었던 astemizole 과 Terfenadine 외에도 Etanalamine계열

의 항히스타민제인 Piprinhydrinate(Diphenylpyriline, Plokon[®])에 의해서도 TDP가 유발될 수 있음을 알았으며 Mg-sulfate 정주로 효과적으로 치료될 수 있음을 알았다. 임상적으로 항히스타민제를 복용하고 있는 환자에서 심전도상 QT간격이 증가되어 있거나 반복되는 실신 또는 현훈등의 증상이 있는 경우 TDP의 발생 여부를 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

Torsade de points은 QT간격이 증가되어 있는 다형 심실빈맥으로서 발생원인으로 많은 약제가 관련되어 있는데 그중 항히스타민제가 있으며 Astemizole과 Terfenadine외에 Torsade de points를 유발할 수 있는 것으로 알려진 항히스타민제는 없었다. 여드름과 관련된 소양증으로 Ethanolamine 계열의 항히스타민제인 Piprinhydrinate(Diphenylpyriline, Plokon[®])의 상용약을 사용하던 젊은 여자환자에서 Torsade de points가 유발된 증례를 경험 하였기에 보고하는 바이다.

References

- Schwartz PJ, Zaza A : *The rational basis and the clinical value of selective cardiac sympathetic denervation in the prevention of malignant arrhythmias.* Eur Heart J 7 : 107-118, 1986
- Coumel P, Leclercq JF, Lucet V : *Possible mechanisms of the arrhythmias in the long QT syndrome.* Eur Heart J 6 : 115-129, 1985
- Surawicz B : *Electrophysiologic substrate of torsade de points : Dispersion of repolarization or early afterdepolarizations.* J Am Coll Cardiol 14 : 172-184, 1988
- Cranefield PF, Aronson RS : *Torsade de points and other pause induced ventricular tachycardia : The short long short sequence and early afterdepolarization.* PACE 11 : 670-678, 1988
- Keren A, Tzivoni D, Gavish D, Levi J, Gottlieb S, Benhorin J, Stern S : *Etiology, warning signs and therapy of torsade de points.* Circulation 64 : 1167-1174, 1981
- Roden DM, Woosley RL, Primm RK : *Incidence and clinical features of the quinidine-associated long-QT syndrome : Implications for patient care.* Am Heart J 111 : 1088-1093, 1896
- Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL : *Torsade de Points : The long-short initiating sequence and other clinical features : Observations in 32 patients.* J Am Coll Cardiol 2 : 806-817, 1983
- Cocco G, Strozzi C, Chu D, Pansini R : *Torsade de points as a manifestation of mexiletine toxicity.* Am Heart J 100 : 878-880, 1980
- Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R : *The long QT syndromes : A critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis.* Prog Cardiovasc Dis 31 : 115-172, 1988
- Kemper AJ, Dunlap R, Pietro DA : *Thioridazine-induced torsade de points. Successful therapy with isoproterenol.* JAMA 249 : 2931-2934, 1983
- Henderson RA, Lane S, Henry JA : *Life-threatening ventricular arrhythmia(torsade de points) after haloperidol overdose.* Hum Exp Toxicol 10 : 59-62, 1991
- Schoenenberger RA, Haefeli WE, Weiss P, Ritz RF : *Association of intravenous erythromycin and potentially fatal ventricular tachycardia with Q-T prolongation(torsade de points).* Br Med J 300 : 1375-1376, 1990
- Lopez JA, Harold JG, Rosenthal MC, Oseran DS, Schapira JN, Peter T : *QT prolongation and torsade de points after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole.* Am J Cardiol 59 : 376-377, 1987
- Warin RP : *Torsade de points complicating treatment with terfenadine.* Br Med J 303 : 58, 1991
- Zimmermann M, Duruz H, Guinand Q, Broccard D, Levy P, Lacatis D, Bloch A : *Torsade de points after treatment with terfenadine and ketoconazole.* Eur Heart J 13 : 1002-1003, 1992
- Simons F, Kesselman MS, Giddins NG, Simons KJ : *Astemizole induced torsade de points.* Lancet 2 : 624, 1988
- Bishop RO, Gaudry PL : *Prolonged Q-T interval following astemizole overdose.* Arch Emerg Med 6 : 63-65, 1989
- Kurita T, Ohe T, Marui N, Aihara N, Takaki H, Kamakura S, Matsuhisa M, Shimomura K : *Bra-*

- dyscardia-induced abnormal QT prolongation in patients with complete atrioventricular block with torsade de points. Am J Cardiol 69 : 628-633, 1992*
- 19) Sicouri S, Antzelevitch C : *A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. Cir Res 68 : 1739-1741, 1991*
 - 20) Sicouri S, Antzelevitch C : *Drug induced afterdepolarization and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular cells(M cells) in a canine heart : quinidine and digitalis. J Cardiovasc Electrophysiol 4(1) : 48-58, 1993*
 - 21) Hanich RF, Levine JH, Spear JF, Moore EN : *Autonomic modulation of ventricular arrhythmia in cesium chloride-induced long QT syndrome. Circulation 77 : 1149-1161, 1988*
 - 22) Ben-David J, Zipes DP : *Alpha-adrenoceptor stimulation and blockade modulates cesium-induced early afterdepolarization and ventricular tachyarrhythmias in the dogs. Circulation 82 : 225-233, 1990*
 - 23) Tzivoni D, Keren A, Cohen AM : *Magnesium therapy for torsade de points. Am J Cardiol 53 : 528-531, 1984*
 - 24) Bailie DS, Inoue H, Kaseda S, Ben-David J, Zipes DP : *Magnesium suppression of early afterdepolarization and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. Circulation 77 : 1395-1402, 1988*