

CASE REPORT

아미오다론 투여 후 동시에 발병된 간염과 갑상선 기능저하증 1예

조영심, 한정호, 채희복, 김재수¹, 강기만¹, 박상민¹, 임준철¹

충북대학교 의과대학 내과학교실, 유성 선병원 내과¹

A Case of Simultaneously Occurred Amiodarone-induced Hepatitis and Hypothyroidism

Young Shim Cho, Joung-Ho Han, Hee Bok Chae, Jae Su Kim¹, Ky Man Kang¹, Sang Min Park¹ and Jun Cheol Lim¹

Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Department of Internal Medicine, Yuseong Sun Hospital¹, Daejeon, Korea

Amiodarone is a di-iodated benzofuran derivative that is commonly used to treat patients with various cardiac arrhythmias. It is associated with side effects that involve the liver, thyroid, and other organs. Approximately 1-3% of patients treated with amiodarone suffer from symptomatic liver disease. Thyroid dysfunction occurs in 10% of patients treated with amiodarone. A 65-year-old woman with coronary heart disease and atrial fibrillation was administered with amiodarone. She developed nausea, vomiting, dyspepsia, and sweating within 9 months of amiodarone administration (200 mg orally once a day). Results of the laboratory finding showed increased hepatic enzymes, and low thyroid hormone levels. A liver biopsy showed irregular arrangement of hepatocytes and diffuse micro- and macrovesicular fatty changes. Electron microscopy findings showed pleomorphic mitochondria with crystalloid inclusions and membrane-bound lysosomal structures. The liver and thyroid functions returned to normal, after the amiodarone was stopped. We describe an unusual case in which amiodarone induced hepatitis and hypothyroidism simultaneously. Physicians should take a close look to the adverse event when using amiodarone which can cause adverse effects in multiple organs. (*Korean J Gastroenterol* 2013;62:59-63)

Key Words: Amiodarone; Toxicities, drug; Hepatitis; Hypothyroidism

서론

Amiodarone은 iodinated benzofuran derivative계 약물로 Class III 항부정맥 치료제이다. 1962년 유럽에서 항협심증 치료를 위한 혈관 확장제로 알려지게 되었고, 항부정맥 효과가 밝혀지면서 발작성 상심실성 빈맥, 심실세동, 심방세동 및 심방조동 등에 현재까지도 사용되고 있으며 특히 좌심실 기능 부전이 동반된 환자에서도 안전하게 사용할 수 있다.

Amiodarone은 항부정맥제로 많이 사용되면서 사용기간 및 투여량에 대하여 다양하면서 많은 부작용이 발생하고 있다. 간, 폐, 갑상선, 신장 등 여러 장기에 독성을 나타낼 수 있으며, 그 중 폐에 대한 독성이 가장 심각한 것으로 알려져

있다.

간독성인 경우 그 빈도가 드물게 발생하더라도 약물 중단 후 시간이 경과하면서 간기능 및 증상이 회복되는 경우가 많은 것으로 알려졌으나, 간부전이나 심한 간염에 의해 간이식까지 요구될 수 있다. 임상 양상은 아무런 증상이 없이 간 효소의 상승만 나타나는 경우로부터 전격 간염, 간부전까지 다양하다.¹ 심한 간 손상을 일으킬 경우 알콜성 간질환과 같이 소결절형 간경변을 초래하며, 약 1-3% 정도 보고되고 있다.² Amiodarone 투여로 유발될 수 있는 간 변화는 인지질증, 말로리소체, 지방증을 포함하기 때문에 일명 '거짓알코올간질환(pseudo-alcoholic liver disease)'이라고도 불린다.^{3,4}

지속적으로 amiodarone을 치료받은 환자의 대부분은 정

Received November 12, 2012. Revised December 11, 2012. Accepted December 14, 2012.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 한정호, 361-771, 청주시 흥덕구 순환로 776, 충북대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Joung-Ho Han, Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, 410 Sunhwan-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 361-771, Korea. Tel: +82-43-269-6057, Fax: +82-43-273-3252, E-mail: joungho@cnbu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

상 갑상선 기능을 유지하지만 약 10%에서는 갑상선 기능저하증 또는 기능항진증을 나타내는 것으로 알려져 있다.⁵ 그러나 한국인에서는 갑상선 기능 이상이 30%까지 발생하며 갑상선 기능저하증이 더 많이 발생한다고 한다.⁶

Amiodarone에 의한 여러 독성에 대해서는 많이 알려졌으나, 저자들은 심방세동 치료 목적으로 사용된 amiodarone 복용 환자에서 동시에 간염(hepatitis) 및 갑상선 기능저하증(hypothyroidism)이 발생한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

65세 여자 환자가 전신 쇠약감, 피로감 및 상복부 불편감, 식사 후에 구역, 구토 증상을 주소로 내원하였다. 환자는 4년 전 관상동맥 조영술 하 좌전하행 관상동맥의 협착으로 스텐트 시술을 시행하고 별다른 증상 없이 지내던 중, 9개월 전부터 보행시 숨이 차는 증상을 호소하여 시행한 일반혈액검사(백혈구 6,580/mm³, 헤모글로빈 13.5 g/dL, 혈소판 312,000/mm³) 및 간기능 검사 (AST 16 IU/L, ALT 15 IU/L, GGT 20 IU/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL), 갑상선기능검사(갑상선 자극 호르몬[thyroid stimulating hormone, TSH] 1.030 mU/L [정상 범위 0.35-5.00 mU/L], T3 82 ng/dL [58-168 ng/dL], free T4 10.5 µg/dL [6.0-15.8 µg/dL]) 모두 정상이었다. 24시간 심전도 모니터링, 심장 초음파 및 관상동맥 조영술 검사에서 심방세동 및 좌심실 기능저하를 진단하고 amiodarone 200 mg/일을 복용하기 시작하였다. 30여년 전 위암으로 인한 위아전 절제술을 시행받은 과거력이 있었으며, 심장 관련 약(아스피린, 안지오텐신 전환효소 억제제 및 amiodarone) 이외에는 다른 약제나 한약을 복용한 적은 없었고, 당뇨, 음주력, 흡연력, 수혈받은 경력도 없었다. 체질량지수는 23.1 kg/m²이었다.



Fig. 1. Pre-enhanced abdominal computed tomography findings. The scan showed diffuse high attenuation in the liver parenchyma.

내원시 생체 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 65회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.6°C였다. 결막은 정상이며 공막에 황달은 없었다. 얼굴 및 전신 부종은 없으나, 상복부의 압통과 1횡지 정도 간이 만져졌다. 입원 당시 시행한 검사에서 말초 혈액에서는 백혈구 5,230/mm³, 헤모글로빈 13.0 g/dL, 혈소판 344,000/mm³, 혈청 생화학검사에서는 총단백 6.1 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, AST 291 IU/L, ALT 399 IU/L, GGT 68 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 공복혈당 98 mg/dL, 총 콜레스테롤 186 mg/dL, 중성지방 126 mg/dL였다. 소변 검사에서는 단백뇨, 혈뇨, 빌리루빈뇨의 소견은 없었다. 혈청 바이러스 표지자 검사에서 HBsAg 음성, HBsAb 음성, IgM anti-HAV 음성, anti-HCV 음성이었다. 항핵항체(ANA), 항 미토콘드리아 항체(AMA), 항평활근 항체 모두 음성이었다. 갑상선 혈액 검사에서 TSH 17.31 mU/L, T3 38 ng/dL, free T4 3.4 µg/dL, 항갑상선 과산화효소항체, TSH 수용체(TSH-receptor antibody)는 음성으로 갑상선 기능저하증 및 간염을 확인할 수 있었다.

흉부 X선 사진에서 이상 소견 없었으며, 갑상선 초음파 검사에서 갑상선 크기의 변화, 결절, 낭종 및 갑상선 주변 림프절 비대 등의 이상 소견이 없는 정상소견이었다. 환자는 입원 후에도 지속적으로 증상을 호소하고 간기능 수치의 상승을 보여 복부 컴퓨터촬영을 시행하였으며, 간실질 부위에 광범위 고음영의 영상이 관찰되었다(Fig. 1). 이는 혈청증(hemochromatosis) 또는 amiodarone으로 인한 간염을 의심할 수 있는 소견이었다. Amiodarone 복용의 중단이 환자의 심장 기능에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 확진을 위하여 간조직 검사를 실시하였다. 간조직 검사 결과 현미경 소견에서 간실질 및 간세포 관찰상 배열이 일정하지 않으며 변화와 재생 등이 불규칙하고 소공포형과 대공포형의 지방변화(micro- and macro-

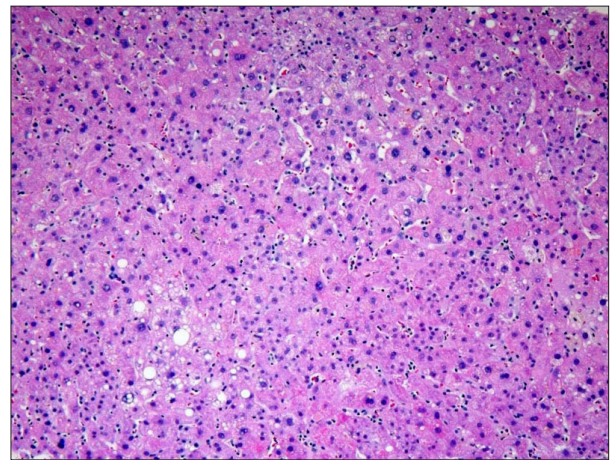


Fig. 2. Light microscopic liver findings. Irregular arrangement of hepatocytes and micro- and macrovesicular fatty changes (H&E, ×100).

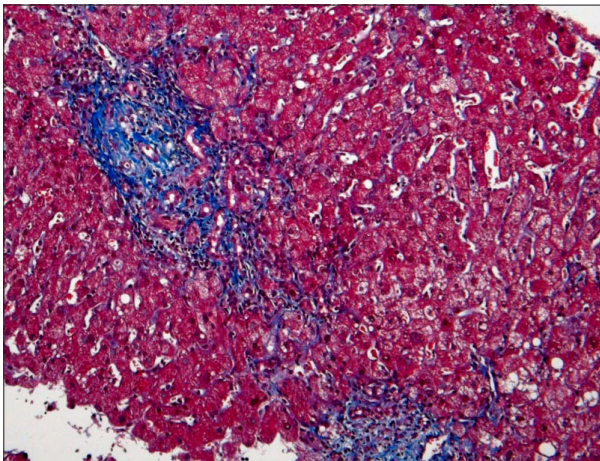


Fig. 3. Portal tract was expanded by portal fibrosis with focal periportal fibrosis (Masson's trichrome, $\times 200$).

vesicular fatty change)가 관찰되었다(Fig. 2). Masson's trichrome 염색에서 문맥역 중심으로 아교섬유가 거미줄처럼 퍼져나가며 섬유화되어있는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3). 전자 현미경에서 미토콘드리아의 크기가 크고 불규칙하면서 결절모양체(crystalloid inclusion)인 것이 관찰되었으며, 이는 인지질증에 의한 변화로 판단되었다(Fig. 4). 인지질증은 amiodarone에 의한 간독성에 의하여 흔히 발견되는 소견이다. 이상의 병리소견과 임상 양상 및 혈청학적 검사 결과를 종합하여 amiodarone 복용으로 유발된 독성 간염과 갑상선 기능저하가 함께 발현된 것으로 진단하였다.

Amiodarone 투여 후 발현된 갑상선 기능 저하일 경우 levothyroxine을 동시에 투여하며 amiodarone 복용을 유지할 수도 있으나, 이 환자의 경우 독성 간염이 동시에 발생하였기 때문에 심장 내과와 협진 후, 일단 amiodarone의 복용을 중단하고 관찰하며 다른 항부정맥제 및 갑상선호르몬 투약 여부 등을 결정하기로 하였다. Amiodarone 중단 10일 후부터 상복부 불편감, 구역 등의 소화기 계통 임상 증상 호전과 함께 간기능 검사도 AST 112 IU/L, ALT 131 IU/L로 호전되었다. 중단 30일째 이후부터는 전신 쇠약감과 피로감도 호전되며, 간기능 검사에서도 AST 23 IU/L, ALT 26 IU/L, GGT 52 IU/L로 정상화되었다. 6개월 후 시행한 갑상선 기능 검사에서도 TSH 3.5 mU/L, T3 78 ng/dL, free T4 8.2 μ g/dL로 정상화되었다.

고 찰

Amiodarone은 심방, 심실, 퍼킨지 섬유의 활동 전압 기간과 유효 불응기를 연장시키며 동결절과 방실결절의 자극 형성을 감소시키고 방실결절 전도시간을 지연시키는 효과를 가

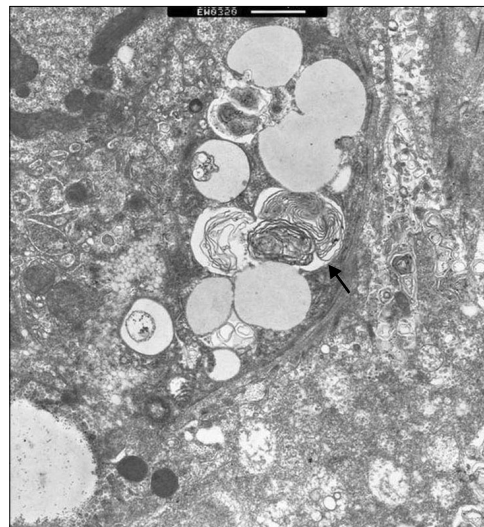


Fig. 4. Electron microscopic liver findings. Mitochondria had crystalloid inclusions (arrow) (uranyl acetate and lead citrate, $\times 12,000$).

지고 있다.

Amiodarone은 간에서 대사 및 제거가 이루어지며 반감기가 25-100일로 매우 길기 때문에 약물적 효과가 나타나는데 수일에서 수주의 시간이 걸리게 되며 약물 중단 후라도 약물이 체내에 남아 수개월 후까지도 간에서 amiodarone 및 주 대사산물(N-desethyl-Ab)이 검출되고, 항부정맥 효과나 부작용이 지속될 수 있다.³ 이는 amiodarone은 높은 지용성을 가지며 조직에 침착하기 쉬워 혈중 amiodarone 수치보다 간에서는 500배 이상 축적될 수 있기 때문이다.¹

Amiodarone의 부작용의 정도는 투여기간 및 투여량과 연관이 있다고 알려져 있지만, 짧은 투여기간 후 급성 간부전과 하루 200 mg의 적은 용량 투여 후 간경변증이 발생할 수 있으며 정맥 주사로 사용 후에도 급성 간손상이 올 수 있다고 알려져 있다.^{7,8}

간조직 병리 소견에서 지방간은 일반적으로 간세포 세포질 내 축적되는 지방 방울의 크기에 따라 대공포형과 소공포형의 두 가지 유형으로 나눈다. 이 외에 비교적 드문 제3의 형태로서 인지질 성분이 축적되는 인지질증이 있다. 대공포형 지방간은 가역 변화로 그 원인을 제거해 주면 정상 간으로 회복될 수 있다. 대표적 원인은 알코올이며, 그 외에도 당뇨, 비만, 금식, 전 비경구 영양공급이 있다. 소공포형 지방간은 간기능에 심각한 영향을 초래할 수 있으며 심하면 혼수상태에 빠지게 될 수도 있다. 원인으로서는 임신 중 급성 지방간, 라이증후군(Reye's syndrome), 약물중독(tetracycline, valproic acids, salicylates 등) 등이 있다.⁹ 비교적 드문 제3의 유형인 인지질증은 대공포형과 소공포형 지방간과는 병인 및 특성이 다르며, 일부 인지질 대사 이상 질환이나 amiodarone 투여 환자

등에서 관찰할 수 있다.³

병리 소견은 지방변화, 간세포변성, 말로리소체, 섬유화 등 급성 알코올 간염에서 볼 수 있는 모든 소견이 나타날 수 있다. 지방변화도 대공포형과 소공포형이 모두 발생할 수 있다.⁴ 말로리소체는 헤마톡실린-에오신 염색(H&E stain)에서 간세포 세포질 내에 뾰족 모양이나 실타래 모양의 형태가 일정하지 않은 호산성 구조로 관찰되는데, amiodarone 중독시 관찰되지만 알코올 간질환 환자에서도 나타나기 때문에 감별진단을 요한다.⁹ 전자현미경검사서 관찰될 수 있는 미세구조 변화는 리소솜 내 전자고밀도의 층판체(lamellated bodies), 결절모양체(crystalloid bodies), 또는 지방방울 등이다.³

Amiodarone에 의한 간 부작용 및 인지질 분해 효소 활성을 억제하는 기전에 대해서는 명확하게 밝혀진 바 없으나, amiodarone이 간에서 지방의 항상성을 방해하고 peroxisome proliferator-activated receptor alpha 목표 유전자의 발현증가가 2차적으로 간독성을 유발하며,¹⁰ amiodarone 및 주 대사산물인 desethylamiodarone에 의해 리소솜 인지질 분해효소의 활성이 억제되어 세포 내에서 인지질의 처리가 억제되어 나타난다고 한다.²

Amiodarone의 갑상선 내 생리 기전은 T4의 탈요오드화를 저해하여 혈청 T4, 가역성 T3 (reverse-T3)의 농도를 증가시키며, T3 농도를 감소시킬 뿐만 아니라 말초 조직 내 T4, T3의 유입을 방해한다. 치료 초기에는 시상하부에서 TSH의 증가를 야기하기도 한다. Amiodarone은 구조적으로 갑상선 호르몬과 유사하며, 분자량의 39%가 요오드로 구성되어 200 mg 하루 1정에 약 75 mg의 요오드가 함유되어 있으므로, 장기 복용시 6 mg의 요오드가 유지되어 혈장 및 요중 요오드치가 약 40배 가량 증가하게 된다. 보통 식이 요오드 섭취량이 하루 1 mg 정도라고 볼 때 대량의 요오드가 체내에 축적되게 되는 것이다. Amiodarone은 요오드가 함유되어 있어서 조영 전 컴퓨터 촬영에서 조영증강이 관찰된다.

Amiodarone에 의한 갑상선 기능 이상은 amiodarone 유발성 갑상선 기능항진증(amiodarone-induced thyrotoxicosis, AIT)과 amiodarone 유발성 갑상선 기능저하증(amiodarone-induced hypothyroidism, AIH)으로 나타날 수 있는데, 이는 amiodarone 분자 구조가 levothyroxine과 유사한 구조를 가지기 때문이다.¹¹ 요오드 섭취율에 따라 섭취율이 낮은 지역에서는 AIT가 높게 발병하며 섭취율이 높은 지역에서는 AIH가 높게 발병한다.

AIT의 임상증상은 체중 감소, 무기력증, 손 떨림, 갑상선 크기의 증가로 나타나며 이는 갑상선 호르몬의 과합성으로 발생하고 갑상선 이상이 있는 환자에서 더 흔하다. AIH의 경우 대량의 요오드에 의한 Wolff-Chaikoff 효과로 갑상선 호르몬의 합성이 저하되는 경우와 여성에서의 자가항체에 의한 수

있다.¹²

현재 Dronedarone이 개발되었으며, amiodarone과 같은 Class III 약물이 항부정맥 치료에 사용되고 있다. 아직까지 갑상선, 간, 폐 등의 부작용이 대조군과 비교하여 나타나지 않는 것으로 보고되고 있어,¹³ amiodarone 투여 후 독성이 발생한 경우나 심실세동 등의 부정맥 발생시 처음부터 항부정맥 치료제로 사용될 수 있으나, 아직 많은 임상 실험 및 치료 경과가 필요할 것으로 생각된다.

Amiodarone은 항부정맥 치료제로 현재도 많이 사용되고 있다. 항부정맥 치료 효과는 높지 평가받고 있으나, 이에 따른 부작용도 여러 장기에서 다양하게 나타나고 있다. 대부분은 단일 장기에 대한 부작용이 나타나서 다른 장기의 부작용 이전에 약물 중단 및 증상적 치료를 하므로, 동시에 독성간염 및 갑상선 기능 이상을 발견하는 경우는 드물다.

저자들은 심실세동 및 좌심실 기능저하 치료에 사용된 amiodarone 투여 후 동시에 발생한 독성 간염 및 갑상선 기능저하증을 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고한다. Amiodarone을 복용하는 환자는 다양한 장기에 예기치 않은 부작용이 발생할 수 있으므로 적극적인 임상 관찰 및 검사가 필요하다.

REFERENCES

- Gassanov N, Caglayan E, Erdmann E, Er F. Amiodarone-induced liver dysfunctions. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:1372-1374.
- Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989;9:679-685.
- Kang DY, Jin SY. Drug induced hepatitis mimicking alcoholic hepatitis. *Korean J Hepatol* 2006;12:574-578.
- Raja K, Thung SN, Fiel MI, Chang C. Drug-induced steatohepatitis leading to cirrhosis: long-term toxicity of amiodarone use. *Semin Liver Dis* 2009;29:423-428.
- Shong MH, Yi KH, Cho BY, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Korean J Intern Med* 1991;41:854-858.
- Jin SW, Yoon HJ, Lee JM, et al. Incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Korean. *Korean J Med* 2003;64:664-669.
- Puli SR, Fraley MA, Puli V, Kuperman AB, Alpert MA. Hepatic cirrhosis caused by low-dose oral amiodarone therapy. *Am J Med Sci* 2005;330:257-261.
- Verhovez A, Elia F, Riva A, Ferrari G, Aprà F. Acute liver injury after intravenous amiodarone: a case report. *Am J Emerg Med* 2011;29:843.e5-e6.
- Jin SY. Alcoholic hepatitis. *Korean J Hepatol* 2006;12:243-246.
- McCarthy TC, Pollak PT, Hanniman EA, Sinal CJ. Disruption of hepatic lipid homeostasis in mice after amiodarone treatment is associated with peroxisome proliferator-activated receptor-alpha target gene activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:864-873.

11. Capraro J, Thalmann S. Amiodarone and thyroid. *Ther Umsch* 2011;68:309-313.
12. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507-511.
13. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678.