

Levofloxacin과 Torsades de Pointes

한림대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²성형외과학교실, ³진단검사의학교실

권세아¹, 김철홍¹, 송원준¹, 구자경¹, 이순재¹, 박지영¹, 현인규¹, 고장휴², 김현수³

Levofloxacin and Torsades de Pointes

Se Ah Kwon, M.D.¹, Cheol-Hong Kim, M.D.¹, Won Jun Song, M.D.¹, Ja Kyung Koo, M.D.¹, Soon Jae Lee, M.D.¹, Ji Young Park, M.D.¹, In Gyu Hyun, M.D.¹, Jang Hyu Ko, M.D.², Hyun Soo Kim, M.D.³

Departments of ¹Internal Medicine, ²Plastic and Reconstructive Surgery, ³Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Torsades de pointes associated with a prolonged QT interval is a life-threatening arrhythmia, which may be induced by any of the following: drugs, electrolyte imbalances, severe bradycardia and intracranial hemorrhage. Torsades de pointes is characterized by beat-to-beat variations in the QRS complexes in any ECG leads with rates of 200~250 per minute. Fluoroquinolones are widely used and well tolerated antibacterial agents. However, prolongation of the QT interval leads rarely to Torsades de pointes as a significant adverse effect. So, it should be used with caution in high-risk patients for developing Torsades de pointes. We report one case of 67-year old man with contact burns who experienced Torsades de pointes, which probably resulted from the use of levofloxacin, and no further episode occurred after its withdrawal.

Key Words: levofloxacin; Torsades de Pointes

서 론

고령환자에서 항균제에 대한 심장 안정성은 매우 중요하다. 왜냐하면 선행 내과적 질환 및 병용약물과의 상호작용에 의해 예기치 않은 치명적 부정맥이 발생할 수 있기 때문이다. 성인 호흡기 감염증에서 가장 많이 사용되고 있는 항균제 중의 하나인 fluoroquinolone은 비교적 안전한 것으로 알려져 있지만, 간과해서는 안 될 몇몇 유의한 부작용들이 보고된다¹. 그 중의 하나가 QT간격 연장이다. 심실 재분극에 대한 fluoroquinolone의 효과는 다형 심실 빈맥의 일종인 torsades de pointes을 초래하여 치명적인 경과로 이어질 수 있다. 따라서 매우 높은 수준의 주의가

요구된다.

Torsades de pointes은 1966년 프랑스 내과 의사 Des-sertenne가 처음으로 기술하였는데, 심전도에서 QRS 복합체가 분당 200~250회의 속도로 beat-to-beat variations을 보이는 것이 특징이다². 이는 어지러움, 실신 및 심장마비 등의 증상을 일으켜 이환율 및 사망률 증가로 이어질 수 있다. 심전도 감시를 하지 않으면 부정맥 발생 유무를 확인할 수 없기 때문에, 일반인에서 torsades de pointes 진단은 매우 어렵다. 여성, QT간격 연장 증후군 가족력, 기질적 심질환, 심부전, 서맥 및 전해질 불균형 등이 위험인자로 알려져 있으나, 약물에 의해서도 생길 수 있다^{3,4}. 하지만 이들 위험인자 및 약제들이 항상 torsades de pointes을 발생시키는 것은 아니다. 따라서 재발을 방지하기 위해서는 적절한 심전도 감시를 통해 그 연관성을 입증하는 것이 중요하다.

저자들은 접촉화상으로 피부이식 및 재건술을 위해 입원한 환자에서 levofloxacin 치료 도중 torsades de pointes을 경험하였기에 보고한다.

Address for correspondence: Cheol-Hong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 94-200, Yeongdeungpo-dong 2-ga, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-719, Korea

Phone: 82-2-2639-5787, Fax: 82-2-2677-9756

E-mail: kimch2002@hallym.or.kr

Received: Jun. 27, 2010

Accepted: Aug. 5, 2010

증례

환자: 김○○, 남 67세

주소: 양발의 접촉화상

현병력: 만취상태에서 찜질방에서 자다가 양발에 접촉 화상을 입어 응급실을 통해 입원하였다.

과거력: 알코올성 간염의 기왕력이 있으나, 고혈압, 당뇨 등은 없었다.

가족력: 특이사항 없음.

사회력: 35갑년의 흡연력과 주 3회 이상의 음주력 있음.

신체검사 소견: 신장 157 cm, 체중은 52 kg이었다. 입원 당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 37.5°C였다. 의식은 명료하였고 만성 병색을 보였다. 흉부 청진에서 양측 아래 폐야에서 약설음이 들렸다. 양발은 접촉화상으로 인해 궤양과 함께 피부층이 소실되어 있었다(Figure 1).

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 6,800/mm³ (호중구 64.4%), 혈색소 8.2 g/dL, 혈소판 309,000/mm³이었다. 생화학 검사에서 glucose 108 mg/dL, BUN 24.0 mg/dL, Cr 1.1 mg/dL, total protein 6.0 g/dL, albumin 2.2 g/dL, AST 41 IU/L, ALT 23 IU/L이었다. 혈청 전해질은 Na/K/Cl 139/3.5/100 mEq/L였으며, TCO₂는 26 mmol/L, HbA1c는 6.8%였다. 요 검사에서 비중 1.027, pH 6.0, protein + + +, glucose + + +, blood + + + 였으며, 나머지 특이사항은 없었다. 대기 중 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.464, 이산화탄소 분압 43.1 mmHg, 산소 분압 78.4 mmHg, 중탄산염 30.4

mmol/L, 산소 포화도 96.2%였다. 24시간 소변 단백 3,046 mg/day이었다. 혈청 β 2-microglobulin 4.4 mg/L (ref, 0~2.4 mg/L), FANA: positive (nucleolar type), RF 24.9 IU/mL (ref, 0~20 IU/mL), C3 126 mg/dL (ref, 79~152 mg/dL), C4 41.8 mg/dL (ref, 16~38 mg/dL), cryoglobulin negative였다. 혈액 전기영동 검사에서 감마분획이 37.3% (ref, 12.0~23.4%), 24시간 소변 전기이동 검사에서는 IgG-lambda 유형 단세포군 단백뇨로 보고되었다.

방사선학적 소견: 입원 당시 가슴 X-선 사진에서는 특이소견은 없었다.

치료 및 임상 경과: 양 발의 접촉화상 치료를 위해 성형외과로 입원하였다. 창상 감염증 치료를 위해서는 cefobactam을 투여하였다. 창상 배양에서는 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*가 동정되었다. 치료 도중 6병일에 갑자기 호흡곤란이 발생하여 동맥혈 가스 검사를 시행했더니 pH 7.436, PCO₂ 32.7 mmHg, PO₂ 54.0 mmHg, BE -1.9 mmol/L, HCO₃⁻ 22.8 mmol/L, SaO₂ 86.4%였으며, B type natriuretic peptide (BNP)는 1,620 pg/mL, CRP 35.2 mg/L였다. 가슴 X-선 사진에서는 폐부종 소견이었다(Figure 2). 기계호흡 및 혈 역학적 감시가 필요하다고 생각되어 중환자실로 이송되었다. 활력징후는 혈압 170/102 mmHg, 맥박 154회/분, 체온 36.8°C로 비교적 안정된 상태였다.

8병일에 집중치료를 위해 호흡기내과로 전원되었다. 활력징후는 비교적 안정된 상태로 유지되었다. 수액과다



Figure 1. A Photograph showed contact burns wound with skin defects in both feet.

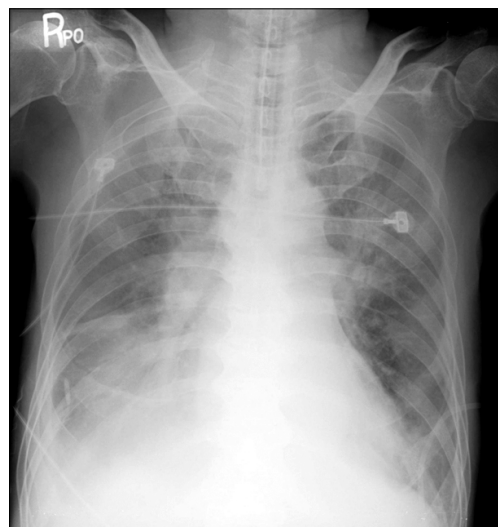


Figure 2. Chest X-ray showed pulmonary edema and right pleural effusion at the 8th hospital day.

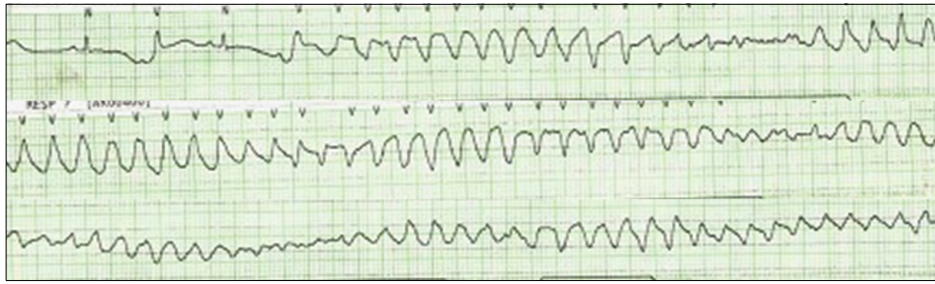


Figure 3. Torsades de pointes were initiated with prolonged QT interval.

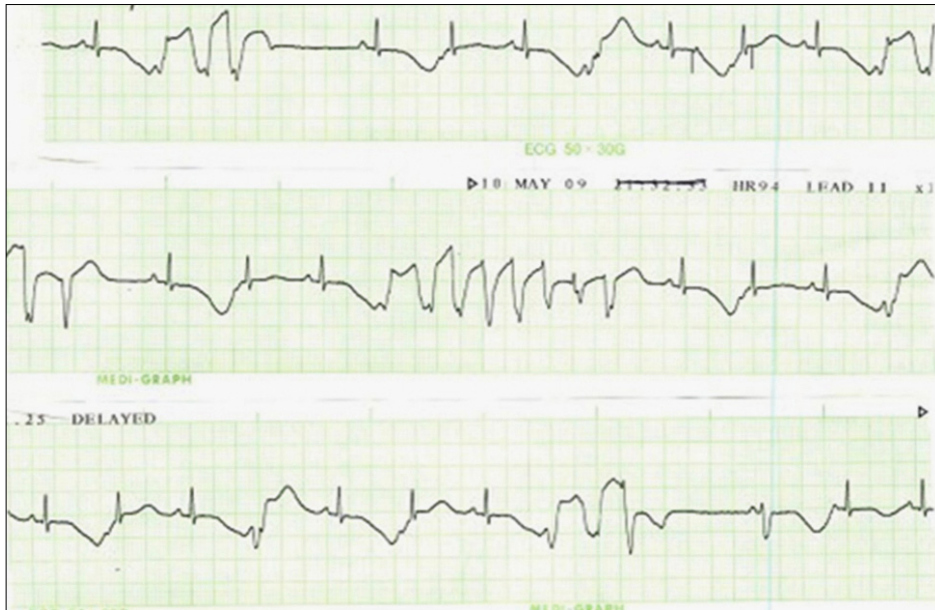


Figure 4. Electrocardiogram during the use of levofloxacin. QT prolongation, T wave inversion and polymorphic ventricular tachycardia are noted.

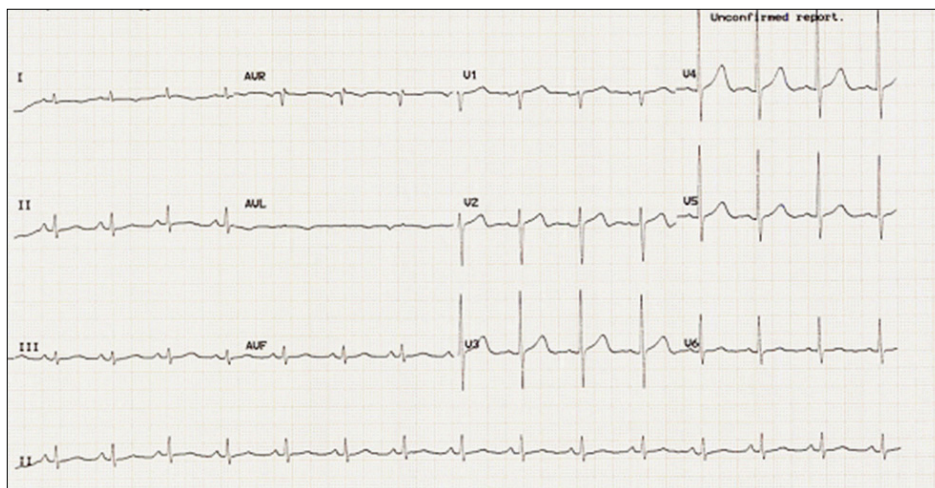


Figure 5. Electrocardiogram after withdrawal of levofloxacin. Normal sinus rhythm was returned.

에 의한 폐부종으로 생각되어 이노제(furosemide)를 간헐적으로 투여하였다. 항균제 cefobactam은 창상감염 때문에 유지하였다. 12병일부터 설사증세를 보여 13병일에는 항균제 levofloxacin 750 mg을 하루 한 번 정주하였다.

14병일에 levofloxacin 정주 2시간 후 갑자기 torsades de pointes이 발생하였다(Figure 3). 마그네슘 정맥주사에 반응이 없어 직류 심장율동전환(DC cardioversion) 후 정상 리듬으로 회복하였다. 이 당시 혈액검사에서 Na/K/Cl

140/4.9/106 mEq/L, Ca^{2+} 1.22 mmol/L (ref, 0.12~1.3 mmol/L), Mg^{2+} 0.62 mmol/L (ref, 0.45~0.60 mmol/L), CK 146 U/L (ref, 38~160 U/L), CK-MB <0.5 mg/mL (ref, 0~3.6 mg/mL), Troponin-I <0.04 ng/mL (ref, 0~0.05 ng/mL)이었다. 심장 초음파 검사에서는 특이소견은 관찰되지 않았다.

15병일 및 16병일에도 levofloxacin은 계속 정주되었다. 그러나, 마그네슘정주에도 불구하고 심실 빈맥, T파 전위 및 QT간격 연장이 간헐적으로 나타났으며, 일시적인 torsades de pointes 리듬도 반복되었다(Figure 4). 약제에 의해서 유발되었을 가능성이 있어 17병일째부터는 levofloxacin을 끊고 panipenem으로 변경하였다. 그 후부터는 계속해서 심전도가 안정되었다(Figure 5). 가슴 X-선

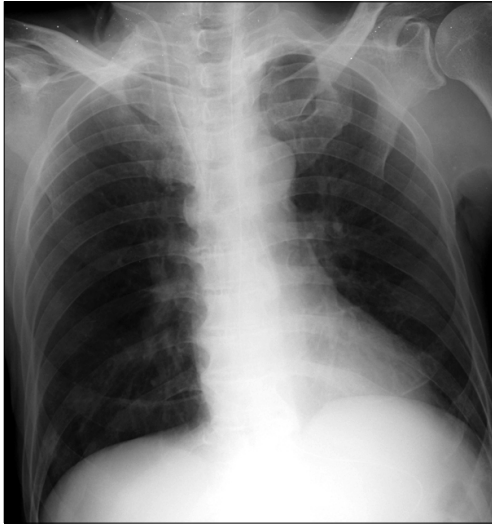


Figure 6. Chest X-ray showed marked improved pulmonary edema and pleural effusion at the 21st hospital day.

사진에서 이전에 보였던 폐부종 및 늑막삼출은 많이 호전되었다(Figure 6). 전신상태가 호전되어 성공적으로 기계환기를 이탈할 수 있었으며, 21병일에는 일반병실로 이송하였다. 혈청 및 소변 검사에서 감마글로불린병증이 의심되어 골수조직 검사 결과 미결정 유의성 단세포군 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy of undetermined significance)으로 보고되었다(Figure 7). 33병일에는 화상 치료를 위해 다시 성형외과로 전과하였으며, 인공 피부이식 및 재건술 후 퇴원하였다.

고 찰

선천성 QT연장 증후군과 함께 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증 등의 전해질 이상, 서맥성 부정맥, 뇌출혈 등으로 인해 후천적으로 QT간격이 연장된 경우 정상 동율동으로 즉시 전환시키지 않으면 바로 사망에 이르는 torsades de pointes이 발생할 수 있다⁵. 중요한 원인 약물로는 각종 항부정맥제, 항균제, 항히스타민제 및 진정제 등이 있다³. 국내에서는 terfenadine, hydroxyzine, ketoconazole, cisapride, ofloxacin 등이 원인 약물로 보고된 바 있다⁶⁻⁸.

본 증례의 경우 torsades de pointes 발작 당시 전해질 이상, 심근허혈 및 기저 심장질환은 관찰되지 않았다. 병력에서도 어지러움, 심계항진 및 실신 등의 기저 심장질환을 의심할 만한 사항이 없었으며, 선천성 QT연장 증후군 및 급사 등의 가족력도 없었다. 처음에는 기저 감마글로불린병증에 의해 파라단백질의 심장침윤에 의한 torsades de pointes 가능성을 염두에 두었다. 하지만, 심장 초음파 검사에서 특이소견이 관찰되지 않았고, 문헌고찰에서는 치료약제와 관련해서 보고된 적은 있으나, 감마글로불린

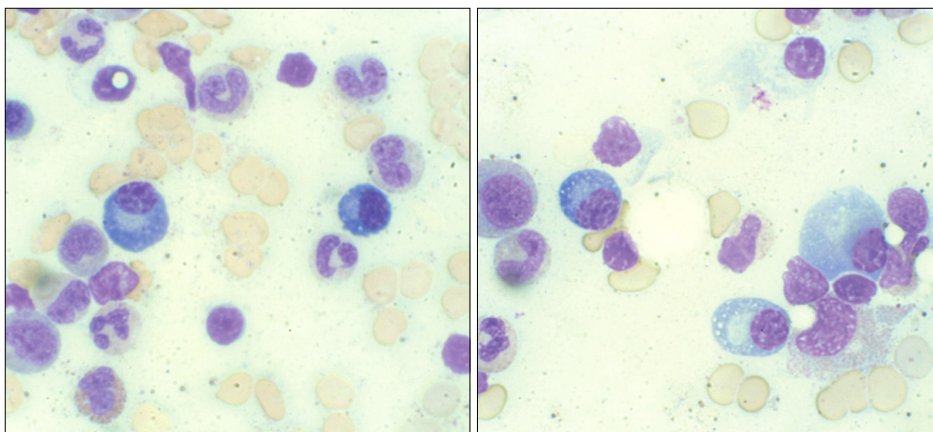


Figure 7. Bone marrow showed an increased number of plasma cells that were counted up to 6.2% of all nucleated cells (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

병증 질환 자체가 torsades de pointes을 일으켰다는 보고는 없어 감별진단에서 배제하였다. 또한, 다발성 골수종 감별을 위해 시행한 골수조직 검사도 미결정 유의성 단세포군 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy of undetermined significance)으로 보고되어 부정맥의 원인으로 작용했을 가능성은 낮다고 생각되었다. 한편, 전해질 이상을 수반하지 않고 torsades de pointes을 일으킬 수 있는 이뇨제는 thiazide계통의 indapamide가 있다⁹. 증례에서는 indapamide를 사용한 적이 없고, furosemide를 간헐적으로 사용하긴 했지만 전해질 이상은 수반하지 않았으며, 문헌고찰에서도 torsades de pointes과의 연관성에 대한 보고가 없어 원인약물에서 제외하였다. 본 증례에서 나타난 QT간격의 연장 및 torsades de pointes이 순전히 levofloxacin에 의해 유발되었다고 단정하기는 어렵다. 하지만 QT간격 연장을 시사할 만한 과거 병력이 없고, 입원해서 새로이 나타났으며, QT간격 연장의 다른 뚜렷한 요인이 없었던 점, 투여된 약물 중 QT간격을 연장시킬 수 있는 것은 levofloxacin이 유일했으며, 이의 중단 후 QT간격이 기저치로 회복함과 함께 torsades de pointes 리듬도 완전히 사라졌음을 고려할 때, 다형 심실빈맥의 원인은 아마도 levofloxacin이었을 것으로 추정된다.

국내에선 보고된 바가 없으나 외국의 경우 levofloxacin에 의한 torsades de pointes에는 드물게 보고되고 있다¹⁰. 발생빈도는 미국의 경우 천만 처방 건수 당 5.4예이다¹¹. QT간격은 500 mg 사용했을 경우는 정상이나, 1,000 mg에서 1,500 mg으로 증량하면 용량에 비례하여 연장된다고 한다¹². 증례의 경우, levofloxacin은 750 mg씩 총 4회 정주되었다. 첫 용량에서는 별 문제가 없었으나 두 번째 용량부터 심전도에 이상이 생겼다. Levofloxacin의 반감기가 6~8시간으로 비교적 길고, 환자의 체중이 52 kg임을 고려하면 일회 용량 750 mg은 고용량에 해당될 수 있다. 또한 긴 반감기로 인해 약물누적 효과도 나타났을 것으로 생각된다.

Fluoroquinolone에 의한 QT간격의 연장 기전은 심장의 전압작동 칼륨 통로(voltage-gated potassium channel)를 차단함에 의해서다¹³. 특히, 칼륨 전류의 지연성 정류기(delayed rectifier)의 rapid component (IKr)가 관여하는 것으로 알려져 있다. IKr을 억제하면 심근세포로부터의 칼륨방출이 차단되고 칼슘유입이 늘어나 심장 재분극이 지연되어 결과적으로 QT간격이 늘어나게 된다. IKr은 human ether-a-go-go-related gene (hERG)에 의해 암호화된다. 모든 fluoroquinolone은 IKr의 대항제로 작용할 수

있으나, IKr의 차단정도 및 QT간격의 연장은 투여한 fluoroquinolone의 종류 및 용량에 따라 다양하게 나타난다. 특히 moxifloxacin, gatifloxacin 등에 비해 levofloxacin, ciprofloxacin 및 ofloxacin 등은 hERG 통로에 대한 잠재적 억제능력이 유의하게 낮기 때문에 다형 심실빈맥의 빈도도 적게 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁴. Fluoroquinolone의 분자구조는 항균작용을 나타내는 부위와 hERG통로를 차단하여 잠재적으로 부정맥 유발성에 기여하는 특이적 부위를 가진 구조로 이루어져 있다. 다시 말해서, 각 약물의 5번 위치에 있는 라디칼(radical)이 무엇이나에 따라 QT연장 정도가 결정된다. 예를 들어, sparfloxacin은 아미노기(amino group), grepafloxacin은 메틸기(methyl group), moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin은 양성자기(proton group)가 5번 위치에 존재한다. Sparfloxacin 및 grepafloxacin은 QT간격 연장으로 인한 잠재적 부정맥 유발 가능성이 높고 실제로 torsades de pointes 임상발현이 빈번하여 시장에서 퇴출된 예이기도 하다.

QT간격을 연장시킨다 하더라도 해당되는 모든 약물이 torsades de pointes을 유발하지는 않는다. 부정맥을 유발하기 위해서는 QT간격 연장뿐만 아니라, 부정맥 유발성(arrhythmogenic potential) 소인에 대한 재분극의 이질성 또한 필요하기 때문이다. 그런데, QT간격이 연장될수록 이에 따라서 torsades de pointes의 위험도 증가하는 것으로 알려져 있다. 선천성 QT연장 증후군 및 약물-유발 torsades de pointes 연구에서 교정 QT간격이 500 ms 이상이면 그 위험성은 현저하게 증가한다³.

본 증례를 경험하면서 몇 가지 제안하고자 한다. 첫째는 사용하고 있는 약물이 QT간격 및 torsades de pointes을 일으킬 수 있는 약물인지 확인할 필요가 있다. 성인 호흡기 감염증에 사용하는 많은 항균제(예, fluconazole, levofloxacin, azithromycin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin)가 원인약물에 포함된다. 다른 선행 질환을 갖고 있는 경우는 타과 병용약물도 꼼꼼히 살펴보아야 한다. 웹사이트(<http://www.az-cert.org/> 혹은 <http://www.qtdrugs.org>)를 방문하면 쉽게 확인할 수 있다. 둘째는 원인약물 투여 전후에 교정 QT간격을 측정해서 비교해 보는 것이다(Figure 8)¹⁵. 기저 심전도와 비교해서 QT간격이 유의하게 늘어나 있거나 교정 QT간격이 500 ms 이상이면 다른 안전한 약제로 변경할 것을 추천한다. 그래야 치명적 torsades de pointes을 사전에 예방할 수 있기 때문이다.

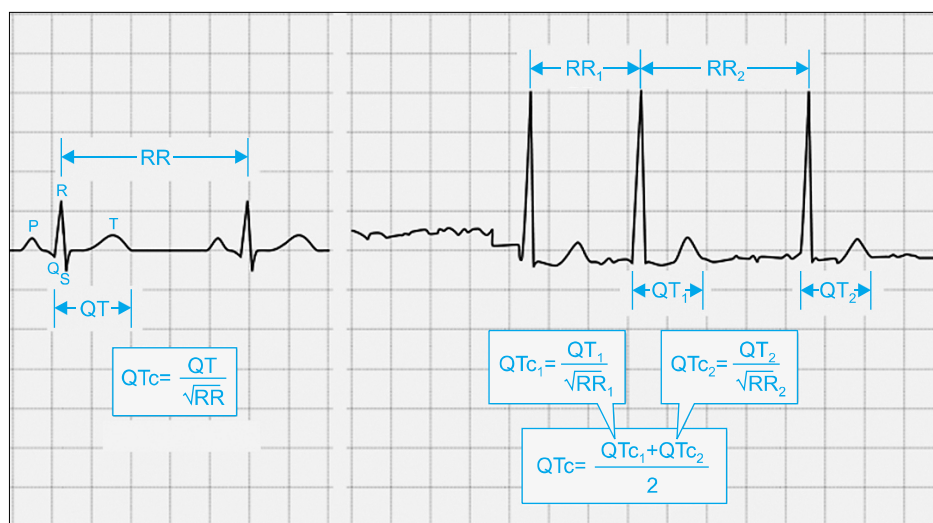


Figure 8. Measuring of the corrected QT interval by Bazett formula (left, normal sinus rhythm; right, atrial fibrillation).

참 고 문 헌

- Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 2:S144-57.
- Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables [Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1966; 59:263-72.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
- Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:415-27.
- Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:806-17.
- Kim JH, Nam GB, Lim JM, Huh JW, Kim SY, Rhee KS, et al. A case of ofloxacin-induced torsades de pointes and abnormal ECG change mimicking acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2002;32:815-9.
- Kwon JW, Kang WC, Lee MH, Ahn SK, Kim SS. A case of hydroxyzine induced torsades de pointes. *Korean Circ J* 1998;28:1011-6.
- Park SJ, Kim KH, Kim JS, Ryu JC, Joo SB, Gwon HC, et al. Torsades de Pointes after combined treatment of terfenadine and ketoconazole. *Korean J Med* 1998;54: 124-30.
- Letsas KP, Alexanian IP, Pappas LK, Kounas SP, Efremidis M, Sideris A, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes associated with indapamide. *Int J Cardiol* 2006;112:373-4.
- Patel PD, Afshar H, Birnbaum Y. Levofloxacin-induced torsades de pointes. *Tex Heart Inst J* 2010;37:216-7.
- Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. *Pharmacotherapy* 2001;21:1468-72.
- Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:292-303.
- Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;11:52-6.
- Kang J, Wang L, Chen XL, Triggie DJ, Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol Pharmacol* 2001;59:122-6.
- Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.