

Amiodarone 복용 후 유발된 폐 독성 환자의 기관지 폐포 세척액의 세포학적 및 전자현미경적 소견 - 1예 보고 -

이선 · 김민아 · 심영수¹ · 이춘택¹
지제근 · 정두현

서울대학교 의과대학 병리학교실
내과학교실

Bronchoalveolar Lavage (BAL) Cytology and Ultrastructural Findings in a Patient with Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity - A Case Report -

Sun Lee, Min A Kim, Young Soo Shim¹, Chun Taek Lee¹, Je G. Chi and Doo Hyun Chung

Departments of Pathology and ¹Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Amiodarone is a potent antiarrhythmic agent and can cause potentially life-threatening pulmonary fibrosis. Of the numerous side effects associated with amiodarone therapy, lung toxicity is one of the most serious adverse reactions. Recently, we experienced a case of amiodarone-induced pulmonary toxicity (APT), which induced severe dyspnea and productive coughing, confirmed by cytologic and electron microscopic examination of the bronchoalveolar lavage (BAL). The symptoms and abnormalities in the chest X-ray were improved after the withdrawal of amiodarone. Cytologic examination of the BAL revealed numerous foam cells with cytoplasmic vacuoles or small particles. Ultrastructurally, the foam cells demonstrated characteristic lysosomal inclusions, which were electron-dense multilamellated bodies, crystalloid bodies, and mixed forms with small lipid vacuoles. It is strongly suggested that only cytologic and electron microscopic examination of the BAL without open lung biopsy is enough for diagnosis of APT, when APT is clinically suspected in a patient who has a history of ingestion of amiodarone.

Key Words : Amiodarone-Bronchoalveolar Lavage-Lung-Microscopy, Electron

접 수 : 2001년 11월 17일
게재승인 : 2002년 1월 28일

책임저자 : 정 두 현
우 110-799 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 병리학교실
전화: 02-760-2552
Fax: 02-743-5530
E-mail: doohyun@plaza.snu.ac.kr

서 론

Amiodarone [2-butyl-3-(3',5'-diiodo-4'- α -diethylamino-ethoxybenzoyl)-benzofuran]은 효과적인 항부정맥 치료제이다. 심실 혹은 상실부정맥 환자에 주로 사용하며 심근경색 후 사망률을 감소시키는 효과가 있다. 세계적으로 심장부정맥 조절에 amiodarone 사용이 증가하는 추세에 있는데, 이 약제의 부정맥에 대한 효과에도 불구하고 amiodarone의 다양한 부작용에 의하여 이 약제의 사용이 제한되고 있다. Amiodarone을 장기 복용 시 피부, 눈, 위장관, 간, 갑상샘, 신경조직 등 다양한 장기에서 부작용이 나타날 수 있지만,^{1,2} 그 중에서도 가장 심각한 부작

용 중의 하나는 폐 독성이다.³ Amiodarone 복용으로 인한 폐 독성은 약제를 복용한 환자 중 1-13% 정도 발생하며, 그 중 5-10%의 환자는 사망한다.⁴ 이 질환의 확진을 위해서는 폐 생검이 필수적이지만, 생검된 폐 조직의 조직학적 소견만으로는 진단을 할 수가 없고 반드시 생검된 조직의 전자현미경 검사를 시행하여 폐포대식세포내의 붕입체를 관찰함으로써 진단이 가능하다. 폐 생검 없이 기관지 폐포 세척을 이용한 세포학적 및 전자현미경 검색만으로도 폐 생검의 폐포대식세포의 특징적 전자현미경 소견을 얻을 수 있으므로, 손쉬운 세포학적 검사와 전자현미경 검사가 침습적인 검사인 개흉술을 대신할 수 있다는 큰 장점이 있다. 더불어, 한국에서도 amiodarone 사용이 보편화되면

서 이에 따른 폐 독성도 점차 증가할 가능성이 있다는 점에서 저자들이 경험한 증례의 세포학적 및 전자현미경 소견을 보고하는 바이다.

증례

58세 남자 환자가 갑작스럽게 발생한 호흡곤란과 가래와 기침을 주소로 응급실을 방문하였다. 또한 이외에 발열과 오한, 육지기, 구토의 증상이 동반되었다. 환자는 6년 전에 이첨판 협착으로 심판막 대치술을 시행받았고, 그 후 외래에서 추적 관찰하며 특별한 문제 없이 지냈다. 내원 8개월 전에 심방전떨림이 발생하여, amiodarone으로 조절하며 지냈으며, 200 mg의 용량을 하루 2회에 나누어 복용하여 왔다. 내원 1주일 전부터 발열과 오한, 전신적 근육통과 가래, 기침이 갑자기 시작되었고, 기침 후 호흡곤란이 동반되었다. 가래는 소량의 끈적끈적한 양상이었으며 녹색이었다. 당시 육지기와 구토가 동반되었다. 상기 증상으로 인근 병원을 방문하여 치료받았으나, 증상이 호전되지 않아 5일 후 본원 응급실을 방문하였다. 환자는 심판막 질환 외에 다른 질병의 과거력은 없었다. 내원 당시 촬영한 가슴 X선 촬영에서 양측 폐가 미만성으로 불투명 유리같이 혼탁하였고, 고해상도 전산화단층촬영 상 망상의 간질섬유화와 폐포 내 경화가 광범위하게 관찰되어, 간질성 폐 질환의 소견을 보였다(Fig. 1). 가슴 X선 소견은 입원 후 점점 심해지는 양상이었다. 인공 판막으로 인한 감염심내막염과, 폐혈폐렴 의심 하에, 항생제로 치료하였으나 호전이 없었다. 가래 검사에서 이상 소견은 관찰되지

않았고, *Peumocystis carinii*와 cytomegalovirus 검사에서 모두 음성이었다. Amiodarone 폐 독성 의심 하에 기관지 세척 검사를 실시하였고, 검사 이후 환자의 호흡 곤란이 심해져 인공 호흡기를 사용하여 치료받았다. 세포검사와 전자현미경 검사에서 amiodarone에 의한 폐 독성으로 진단되어 amiodarone 치료

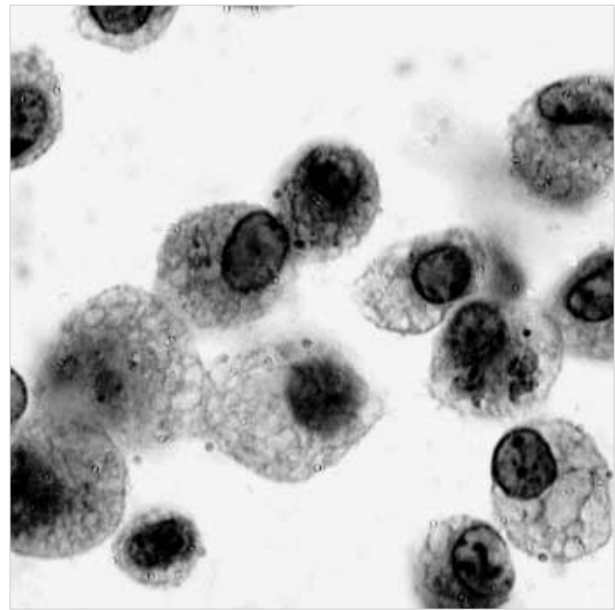


Fig. 2. Bronchoalveolar lavage cytology shows collection of foamy macrophages with vacuolated, lacy and reticular cytoplasm (Papanicolous stain, $\times 1,000$).

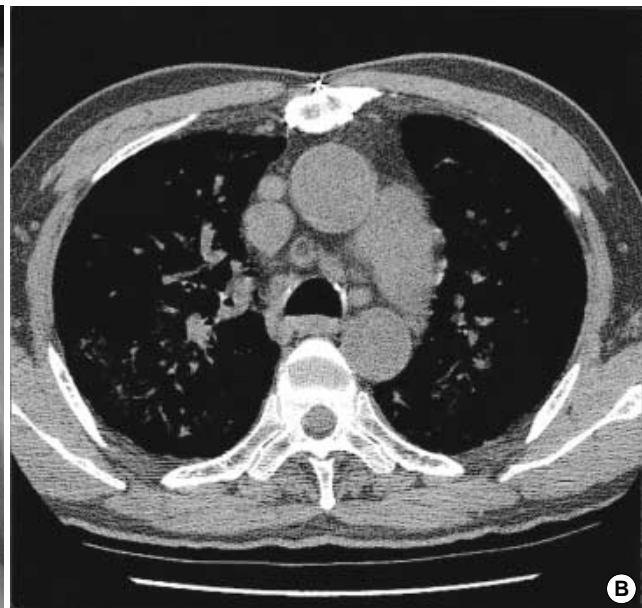
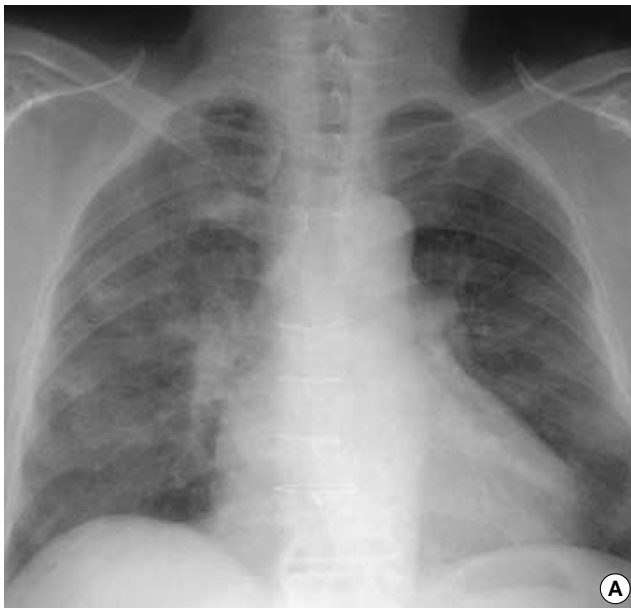


Fig. 1. The initial chest radiograph shows multiple air space consolidations bilaterally (A). The high-resolution computed tomography of the lung shows ground-glass opacities, airspace consolidation and interlobular septal thickening bilaterally (B).

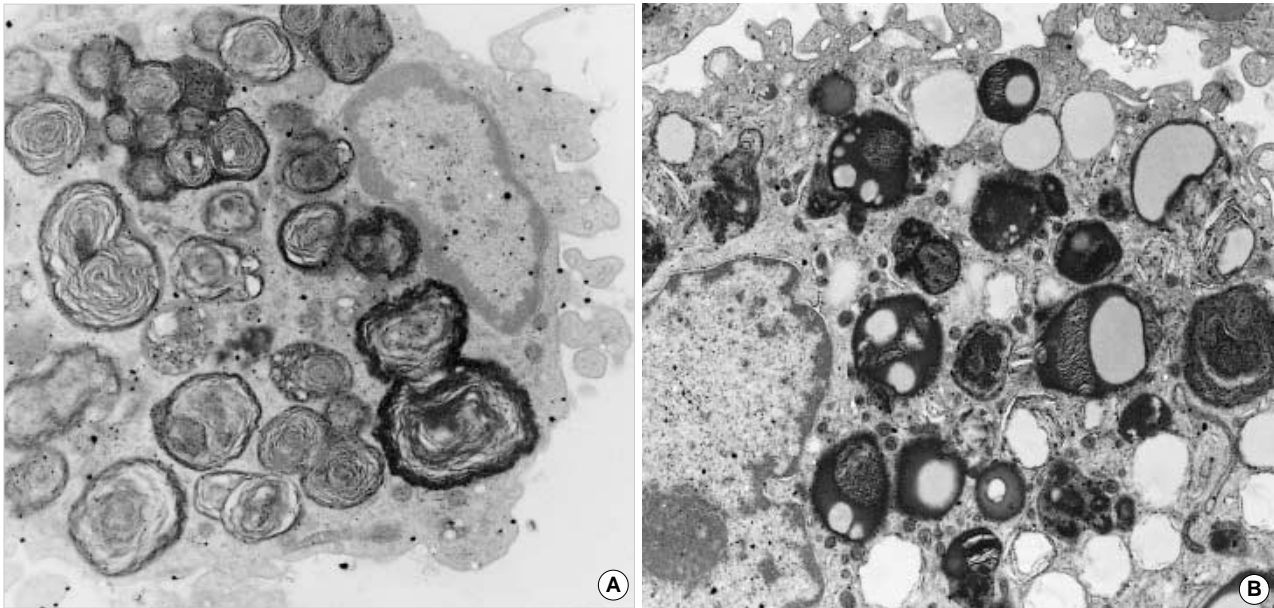


Fig. 3. The electron microscopy of foamy macrophages demonstrates the eccentric nuclei and abundant cytoplasm with many lysosomal inclusion bodies, composed of electron dense lamellated bodies (A, $\times 16,100$), heterogeneous bodies with multilayered lamellae and lipid droplets, phagolysosomes, rough endoplasmic reticulum and mitochondria (B, $\times 11,500$).

를 중단하고, 스테로이드는 사용하지 않고 보존적 치료를 실시하였다. 이후 환자의 증상과 가슴 X선 촬영 소견은 급격히 호전되었고 퇴원하여 외래에서 추적 관찰하는 동안 이상 소견은 관찰되지 않았다.

세포학적 소견

기관지 폐포 세척으로 채취한 바른 표본은 Papanicolaou 염색을 시행하였다. 세포 밀도가 높았고 대부분 폐포 대식세포로 구성되었으며 림프구와 중성구가 5% 이하로 섞여 있었다. 대식세포는 세포질이 매우 풍부한 일명 포말세포였고, 작은 크기의 공포가 세포질에 가득 차 핵을 밀고 있었다(Fig. 2).

전자현미경 소견

다수의 대식세포는 활성화되어 세포돌기를 많이 만들고 있었다. 풍부한 세포질로 핵이 한쪽 혹은 가운데로 밀려 있었고 세포질에는 다양한 크기와 모양의 리소좀 봉입체가 다수 관찰되었다(Fig. 3). 대부분은 비교적 규칙적으로 배열된 고전자 밀도의 다층 판상 구조물로서 원형을 그리며 중심부로 돌아가는 배열이었다. 그 중 일부는 지문모양을 보였고, 가장자리가 대체로 두꺼워져 있었다. 또한 판상 구조 없이, 균일한 고전자밀도를 보여 결정성에 가까운 포함물도 관찰되었다. 일부는 다층 판상 구조를 형성하는 것과 균일한 고전자 밀도를 보이는 것이 혼재되어 있거나, 지방 포말 혹은 공포가 섞여 있는 것도 있었다.

대식세포의 세포질에는 이외에도 미토콘드리아와 과립세포질 세망과 같은 세포 소기관이 잘 발달되어 있었다.

고 찰

Amiodarone은 유럽에서 협심증이나 고혈압 치료제로 처음 사용되었지만, 이후 항부정맥제로서의 효과가 밝혀져 심실전떨림이나, 불응성 부정맥 환자를 위한 치료제로 사용되어 왔고, 현재는 전 세계적으로 부정맥 환자에게 널리 복용되는 약제이다. Amiodarone은 간에서 대사되며 반감기가 길고(45-60일), 약제와 그 대사산물(*N*-desethylamiodarone)은 지방 친화성이 있어서 지방 함량이 많은 지방조직과 폐, 간 등에 축적된다.⁵

Amiodarone 복용 후 유발된 폐 독성은 1980년에 Rotmensch 등⁹이 처음 보고하였다. 그 후로, 외국 문헌에 산발적인 임상 보고가 있었고, 한국에서는 2명의 임상례가 소개되었다.^{10,11} Amiodarone이 폐 독성을 일으키는 기전은 아직까지 분명하게 밝혀지지 않았다. 그러나, 대사산물이 호흡기 상피세포에 세포 독성을 일으키면서 염증 매개체를 방출시키고 이것이 염증세포의 침윤, 섬유모세포의 증식, 아교질의 침착을 유도하고, 폐 섬유화를 발생시키는 것으로 생각되고 있다.⁶

Amiodarone 복용 후 폐 독성이 온 환자들은 호흡기능상실, 발열과 오한, 전신권태감, 기침, 근육통, 욕지기 등의 증상을 보인다.³ 어떤 환자들은 약 복용 후 수개월에 걸쳐서 호흡기 증상을 보이는 만성 경과를 보이는 반면, 갑작스러운 호흡곤란이나

기침과 같은 호흡기계 증상과 함께 발열이 동반된 급성 경과를 보이는 경우도 있다. 이런 경우 결핵이나, *Pneumocystis carinii*, 곰팡이 등에 의한 호흡기계 감염과 감염이 필수적이다. Amiodarone에 의한 폐 독성으로 진단되면 amiodarone 복용을 중단시키고 치료로 스테로이드를 사용하기도 한다.⁷ 대부분의 환자는 보존적 치료 후 방사선 소견과 임상 증상이 호전되지만, 일부 환자의 경우 치료에도 불구하고 사망하기도 한다.

조직병리학적 검사에서 폐포 안에는 포말세포들이 풍부하게 축적되며 폐간질 조직의 섬유화와 림프구의 침윤 등 미만성 폐포 손상의 소견을 보인다. 전자현미경적 소견은 폐포 내 포말세포의 세포질내의 층판소체가 그 특징으로 기술되었다. 이러한 층판소체들은 폐포의 포말세포뿐 아니라 소기관지의 내피세포나, II형 폐포세포, 혈관 내피세포나 폐간질세포에서도 볼 수 있다.⁸ 다른 문헌과 비교할 때 본 증례는 다양한 형태의 리소좀 포함물을 관찰할 수 있었다. 지문 모양의 층판소체, 과녁 모양의 층판소체 외에도, 결정성에 가까운 고전자 밀도의 포함물, 저전자 밀도의 지방성 물질이 결정성의 고전자 밀도 물질에 의해 둘러 싸여 있는 포함물, 지방성 물질과 다층 막상 구조물, 그리고 결정성 고전자 밀도의 물질들이 불규칙하게 섞여 있는 포함물 등 다양한 모양을 볼 수 있었다. 일부에서는 포함물 내에 공포가 생긴 것도 관찰되었다. 이러한 소견은 amiodarone을 투여한 실험 동물의 간조직에서 보고된 소견과 유사하다.¹²

Amiodarone에 의한 폐 독성의 확진을 위해서는 조직병리학적 소견 외에 amiodarone 복용 병력을 포함한 임상 소견이 가장 중요하며, 이와 함께 방사선학적 소견이 뒷받침되어야 한다. Amiodarone을 복용한 환자에게 특별한 원인이 없이 전에는 없었던 호흡기계 증상이 새로 생기고, 이와 함께 가슴 X선 촬영에서도 이상 소견이 발견될 때 amiodarone에 의한 폐 독성을 임상적으로 의심한다. 이 때 진단을 위해 조직 검사가 필요하나 광학현미경 소견은 비특이적이어서 병리의사가 환자의 병력을 모르는 상황에서는 이 질환이 쉽게 간과될 수 있으며 확진을 위해서는 amiodarone 복용 병력과 함께 전자현미경 소견이 필수적이다. 지금까지 보고된 증례들은 대부분 조직검사로 확진되었고 세포검사만으로 진단된 예는 드물다.^{13,14} 개흉술을 통한 폐생검 혹은 기관지 생검은 시술 후에 공기가슴증이나 출혈 등의 합병증이 생길 수 있는 침습적 방법이며 호흡 곤란이 심한 환자에서 위험 부담이 있다. 그러나 조직검사 없이 기관지 폐포 액을 이용한 세포검사라도 확진이 가능하기 때문에, 임상적으로 amiodarone에 의한 폐독성이 의심될 때 기관지 폐포 세척을 이용해 세포검사와 전자현미경검사를 병행한다면, 환자의 위험 부담을 덜고 빠른 시간 내에 진단할 수 있는 큰 장점이 있다. 저지들도 조직생검 없이 기관지 폐포 세척 검사만으로 amiodarone에 의한 폐독성을 진단한 증례를 경험하고 보고하는 바이다.

결론적으로, amiodarone 복용 후 유발된 폐 독성이 의심될 때 병리학적 검사 소견이 중요하며, 이 때 간단한 기관지 폐포

검사를 이용한 세포 검사와 전자현미경 검사가 폐 생검을 대신할 수 있는 유용한 검사법이다. Amiodarone의 사용이 전체적으로 증가함에 따라, 약제에 의한 폐 독성을 보이는 환자도 앞으로 증가할 것으로 전망된다. 따라서 이 질환의 이해와 세포학적 및 전자현미경적 소견을 숙지하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Greene HL, Graham EL, Werner JA, *et al.* Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 1114-28.
- Delage C, Lagace R, Huard J. Pseudocyanotic pigmentation of the skin induced by amiodarone. A light and electron microscopic study. *Can Med Assoc J* 1975; 112: 1205-8.
- Kennedy JI, Myer JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. *Arch Intern Med* 1987; 147: 50-5.
- Sunderji R, Kanji Z, Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can J Cardiol* 2000; 16: 1435-40.
- Daniels JM, Brien JF, Masey TE. Pulmonary fibrosis induced in the hamster by amiodarone and desethylamiodarone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 100: 350-9.
- Sheppard MN, Harrison NK. Lung injury, inflammatory mediators, and fibroblast activation in fibrosing alveolitis. *Thorax* 1992; 47: 1064-74.
- Joelson J, Kluger J, Cole S, *et al.* Possible recurrence of amiodarone pulmonary toxicity following corticosteroid therapy. *Chest* 1984; 85: 284-6.
- Colgan T, Simon GT, Kay JM, *et al.* Amiodarone pulmonary toxicity. *Ultrastruct Pathol* 1984; 6: 199-207.
- Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, *et al.* Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980; 100: 412-3.
- Shim JJ, Lee SH, Yoo JM, *et al.* A case of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Tuberc Respir Dis* 1994; 41: 51-7.
- Kwon KH, Jeong SW, Uh S, *et al.* A case of amiodarone-associated pulmonary toxicity. *Korean J Intern Med* 1995; 10: 155-9.
- Kim DH, Jang GM, Suh IS, Sohn TJ. Phospholipidosis of liver induced by Amiodarone. *Korean J Pathol* 1991; 5: 1-10.
- Martin WJ, Osborn MJ, Douglas WW. Amiodarone pulmonary toxicity. Assessment by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1985; 88: 630-1.
- Stein B, Zaatari GS, Pine JR. Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, cytologic and ultrastructural findings. *Acta Cytol* 1987; 31: 357-61.