



전신홍반루푸스 환자에서 미코페놀레이트모페틸 음독 후 발생한 심실성빈맥

¹건국대학교병원 내과학교실, ²건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

김정훈¹ · 정현지¹ · 이경언² · 김해림² · 이상헌²

Mycophenolate Mofetil Overdose Induced Ventricular Tachycardia in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Jung-Hun Kim¹, Hyunji Chung¹, Kyung-Ann Lee², Hae-Rim Kim², and Sang-Heon Lee²

¹Department of Internal Medicine, Konkuk University Medical Center, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressive agent used to treat severe lupus, including lupus nephritis. Common adverse effects of MMF include gastrointestinal and hematological manifestations; however, cardiac toxicity in association with MMF has not been reported. We present a 21-year-old woman with lupus nephritis who developed ventricular tachycardia 2 hours after an overdose of MMF (34 g). Ventricular bigeminy was documented 12 hours after the MMF overdose. Transthoracic echocardiography showed no evidence of structural heart disease. The ventricular arrhythmia was successfully treated with potassium replacement, hydration, and cholestyramine. This case suggests that an overdose of MMF can induce ventricular tachycardia, and electrocardiogram monitoring is critical to identify this rare cardiac complication of MMF. (Korean J Med 2019;94:455-458)

Keywords: Mycophenolic acid; Tachycardia, Ventricular; Lupus erythematosus, Systemic

서 론

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)는 대표적인 자가면역 질환으로 자가항체 형성을 특징으로 하며, 전신 장기를 침범하여 다양한 임상 증상을 나타낸다. SLE의 치료는 신장, 중추신경계 등의 주요 장기 침범 여부에 따라 면역억제

제의 사용 및 스테로이드 용량을 결정하게 된다[1]. 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil, MMF)은 중등도 이상의 루푸스신염 환자에서 유도 및 유지 치료에 사용되는 대표적인 면역억제제이다. MMF는 대사길항물질(antimetabolites)에 속하며 퓨린 합성을 저해하여 데옥시리보핵산(deoxyribonucleic acid, DNA)의 합성을 방해한다. 다른 세포들보다 림프구에

Received: 2018. 11. 27

Revised: 2019. 3. 3

Accepted: 2019. 3. 8

Correspondence to Sang-Heon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Konkuk University Medical Center, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea
Tel: +82-2-2030-7541, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: shlee@kuh.ac.kr

Copyright © 2019 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

선택적으로 DNA 합성, 세포 증식과 항체 생성을 억제하는 효과를 나타나게 된다. 이러한 선택적인 작용으로 인하여, 다른 면역억제제보다 부작용이 적다[2,3].

MMF의 부작용 중 오심이나 구토 등 위장관계 독성은 20-30%로 가장 흔하고, 골수억제로 인한 백혈구감소와 빈혈은 약 3%에서 나타나는 흔한 부작용이다[1-3]. 그러나 MMF의 부작용으로 발생한 부정맥 등의 심장 독성은 현재까지 보고된 바가 없다. 저자들은 SLE 환자에서 급성 MMF 중독 이후 발생한 심실성빈맥(ventricular tachycardia, VT)이 발생한 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

21세 여자가 내원 직전 자살을 목적으로 34 g의 MMF를 복용 후, 의식이 저하되어 응급실에 내원하였다. 환자는 제4형 루푸스신염을 진단받고 2년 5개월간 MMF와 하이드록시클로로퀸을 복용 중이었다. 활력 징후는 혈압 149/122 mmHg, 심박수 125회/분, 호흡수 20회, 체온 36.5°C였다. 의식 수준은 글라스고우혼수척도(Glasgow Coma Score, GCS) 12점(eye opening 2, verbal response 5, motor response 5)이었으나 대광반사는 정상이었다. 오심과 구토가 있었으나, 흉부 및 복부 진찰 상 특이 소견은 관찰되지 않았다.

말초혈액 검사에서 백혈구 $6,740/\text{mm}^3$, 중성구 $3.11 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 $263 \times 10^3/\mu\text{L}$ 였다. 혈청생화학 검사에서 간기능과 신장기능 검사는 정상 범위였지만 혈중 칼륨 농도는 2.8 mmol/L로 저칼륨혈증이 관찰되었다. 초기 12 유도 심전도에서 심박수 125 bpm, QRS 복합 490 ms, VT가 관찰되며, 혈압이 61/53 mmHg으로 일시적 하강을 보인 후 심전도는 즉시 회복되었다(Fig. 1A). 중환자실에서 심전도 감시와 저칼륨혈증의 교정을 위해서 염화칼륨의 정맥 투여와 수액 공급 치료를 시행하였다. 가슴경유심초음파 소견상 심장의 구조적 이상이 없음을 확인하였다. 경구 콜레스티라민(cholestyramine) 8 g을 하루 3번 11일간 투약하며 MMF가 장간 재흡수를 억제할 수 있도록 유도하였다. 모니터링 기간에는 골수억제를 평가하기 위하여 전혈 검사, 전해질 검사를 포함한 생화학 검사, mycophenolic acid (MPA) 농도를 측정하였다. MMF 복용 12시간 이후 의식이 명료해지고 오심과 구토도 호전되었다. 혈액학적으로 불안정성은 관찰되지 않았으며, 심전도 검사 상 심실성이단맥(ventricular bigeminy)이 7시간 동안 관찰되었다(Fig. 1B). 약물 복용 12시간 뒤 측정된 MPA 농도(therapeutic range, 1-3.5 $\mu\text{g/mL}$)

는 7.25 $\mu\text{g/mL}$ 였고 저칼륨혈증은 회복되었다. MPA 농도는 18시간 뒤 5.89 $\mu\text{g/mL}$, 24시간 뒤 3.46 $\mu\text{g/mL}$, 48시간 뒤부터는 0.93 $\mu\text{g/mL}$ 이하로 측정되었다.

MMF 복용 38시간 후에는 심실성부정맥 소견은 더 이상 보이지 않았고, 심전도 검사 상 정상동리듬으로 회복되었다(Fig. 1C). 이후 더 이상의 심혈관계 관련 증상이 관찰되지 않아 일반 병실로 전실하였다. 환자의 우울증과 자살 사고에 관하여 정신과 협의의 진료를 진행하였고 보존적 치료 후 입원 8일째 퇴원하였다. 현재는 특별한 합병증 없이 외래에서 추

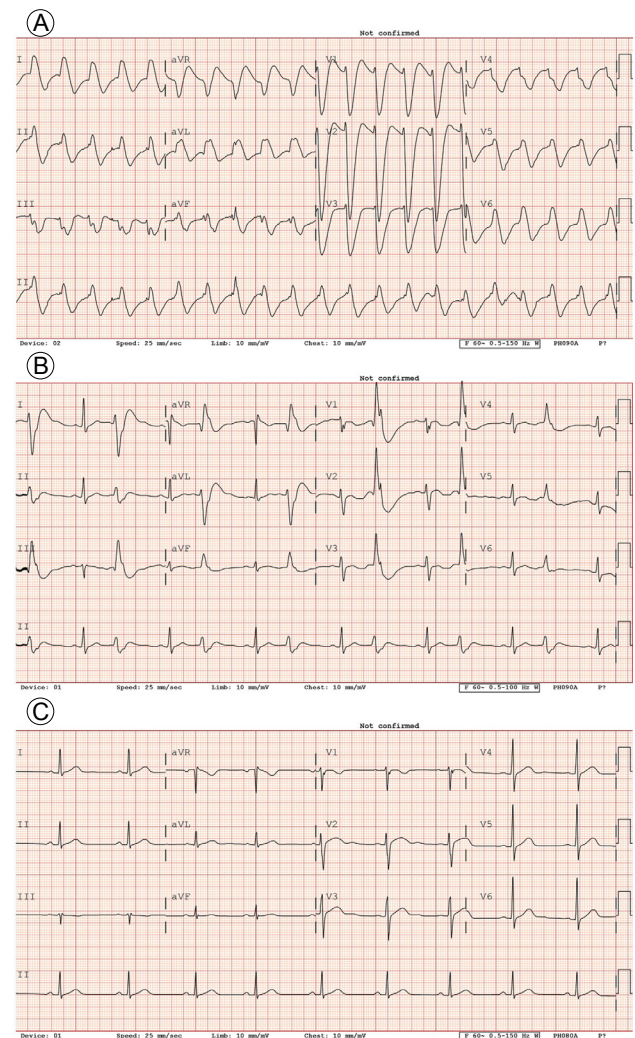


Figure 1. Twelve lead findings. (A) At first, it shows sustained ventricular tachycardia with a heart rate of 125 beats and 460 ms of QRS. (B) At 12 hours after MMF ingestion, it shows ventricular bigeminy with heart rate of 88 and QRS duration of 280 ms. (C) At 38 hours after MMF ingestion, the QT interval completely returns to normal range. MMF, mycophenolate mofetil.

적 관찰 중이다.

고 찰

MMF의 부작용으로 알려진 위장장애, 골수억제는 투약 용량에 비례해서 나타나는 편이며, 장기간에 걸쳐 과량 복용된 경우가 급성으로 과량 복용한 경우에 비해서 더 심한 부작용을 보인다고 알려져 있다[4]. 문헌고찰에 따르면 MMF 9 g 과량 복용 8시간 후 발생한 저혈압에 관하여 보고된 증례는 있으나 VT와 같은 심혈관계 부작용은 본 증례 보고가 처음이다[5].

본 증례에서는 MMF 과량 복용에 의해서 발생한 구조로 저칼륨혈증이 발생하였고, 이로 인하여 심근의 전도 장애를 일으켜 Q-T 간격(Q-T interval) 연장이 발생하여 VT가 발생하였을 가능성이 있다. 약물 유발 부정맥은 투약한 약물에 의해서 심장의 부정맥이 유발되는 것으로 정의되며, 주로 항부정맥제, 항히스타민제, 항생제 등의 약물로 인하여 발생한다. 약물 유발 부정맥 중 가장 흔한 유형은 Torsades de Pointes (TdP)이다[6,7]. 그러나 본 증례에서는 MMF 과량 복용 후 non-sustained ventricular tachycardia가 발생하였다. 혈액 검사를 통한 전해질 감시와 염화칼륨 보충을 지속적으로 하여 저칼륨혈증이 더 이상 보이지 않았고, MMF 음독 12시간째부터 심실성이단맥이 7시간 동안 관찰되었으므로 저칼륨혈증에 의한 VT보다는 고농도의 MMF가 직접적으로 부정맥을 유발하였을 가능성이 더 크다. 따라서 현재까지 MMF의 직접적인 심장 독성에 관하여는 보고된 바 없지만, 고농도의 MMF가 직접적으로 부정맥을 일으켰을 가능성도 있다.

MMF는 투약 후 빠르게 흡수되고, MPA로 가수분해된다. MPA는 단백 결합률이 높고 99% 이상 혈장에 분포하고 거의 대부분 페놀글루쿠로나이드(phenol glucuronide)로 대사된 뒤 소변으로 배출되는 특징이 있으나, 높은 단백 결합률로 인해서 혈액 투석을 하여도 제거되지 않는다[8]. MMF는 투약 1-2시간에 최고 농도에 이르고, 장간순환(enterohepatic circulation)에 의하여 이차 최고점(second peak)을 보인다[2,9]. 본 증례에서 MMF 첫번째 최고점 농도인 음독 2시간째에 VT가 발생하였고, 음독 12시간이 지난 시점인 혈중 MPA 농도의 이차 최고점에서 심실성 이단맥이 발생하였을 것으로 추론해 볼 수 있다. 음독 12시간 뒤 측정된 MPA 농도는 7.25 µg/mL였고, 반감기가 16시간인 점을 고려하면 초기 MPA 농도는 치료 범위(therapeutic range; 1-3.5 µg/mL)를 초과하였을 것

로 보인다.

콜레스티라민은 MPA의 생체 이용률을 약 40% 정도 감소시킨다. 혈중 MPA의 이차 최고점 농도는 장간순환과 연관되는데, 콜레스티라민이 담즙산(bile acids)과 결합하여 비흡수성 복합체를 형성하고 소장에서 담즙산의 재흡수를 막아 대변으로의 담즙 배설을 증가시키는 작용을 한다. 이로 인하여 MPA의 두 번째 고점 농도의 감소를 유도할 수 있기 때문에 본 증례에서도 경구 콜레스티라민을 투약하여 MPA의 장간 재흡수를 억제하여 MPA의 생체 이용률을 감소시켰다[9].

SLE 환자에서 우울증 유병률은 17-75%로 일반 인구에 비하여 높다[10]. 또한 자살 사고도 일반 인구에 비해서 상당히 높아 우울증의 중증도가 높은 것으로 알려져 있다. SLE은 가입기 여성에서 유병률이 높고, 동반 질환과 치료 과정에서의 합병증으로 인한 삶의 질 저하와 신체적 결함으로 인한 정신적 스트레스가 우울증의 원인이 된다[10]. 그러나 SLE 환자에서 우울증 평가가 잘 되어 있지 않는 경우가 흔하여 SLE 치료에 있어서 동반된 우울증 및 자살 사고에 대한 감시와 정신의학 전문의와 협업이 필요하다[10].

이번 증례는 SLE 환자에서 MMF 중독 후 구조적 심장 질환이 없음에도 불구하고 심실성빈맥이 발생할 가능성을 보여주는 첫 증례 보고이다. MMF 음독 환자에서 적절한 심전도 감시와 동시에 전해질 교정, 콜레스티라민 투여가 심혈관계 부작용을 최소화할 수 있다.

요 약

MMF의 과량 복용 후 발생한 심혈관계 부작용은 아직까지 보고된 바 없었다. 저자들은 구조적 심장 질환이 없는 SLE 환자에서 34 g의 MMF를 음독 후 발생한 심실성빈맥 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

중심 단어: 마이코페놀레이트모페틸; 심실성빈맥; 전신홍반루푸스

REFERENCES

1. Korean College of Rheumatology. KCR textbook of rheumatology. 2nd ed. Seoul: Panmun Education, 2018.
2. Frieling U, Luger TA. Mycophenolate mofetil and leflunomide: promising compounds for the treatment of skin diseases. Clin Exp Dermatol 2002;27:562-570.

3. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R182.
4. Filler G, Ferrand A. Do we need to worry about mycophenolate overdose? *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:521-524.
5. Ceschi A, Gregoriano C, Rauber-Lüthy C, et al. Acute mycophenolate overdose: case series and systematic literature analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:525-534.
6. Behr ER, Roden D. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? *Eur Heart J* 2012;34:89-95.
7. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, Marshall V, Camm AJ, Shakir SAW. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open* 2017;7:e016627.
8. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:429-455.
9. Jeong H, Kaplan B. Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:184-191.
10. Mok CC, Chan KL, Cheung EF, Yip PS. Suicidal ideation in patients with systemic lupus erythematosus: incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)* 2013;53:714-721.