

Doxorubicin에 의한 심근증 1례*

계명대학교 의과대학 소아과학교실

권치한 · 황종문 · 권태찬 · 강진무

=Abstract=

A Case of Doxorubicin Induced Cardiomyopathy

Chi Han Kwon, MD; Jong Moon Hwang, MD; Tae Chan Kwon, MD; Chin Moo Kang, MD

Department of Pediatrics, Keimyung University

School of Medicine Taegu, Korea

Doxorubicin is effective chemotherapeutic agent in the treatment of various solid tumor and hematologic malignancies. Because of its cardiotoxicity, however, early inappropriate discontinuation of doxorubicin therapy is unavoidable and may minimize its therapeutic efficacy in many patients.

Doxorubicin cardiotoxicity is dose related and the cardiomyopathy is fatal in over half the cases.

Authors have experienced a case of doxorubicin induced cardiomyopathy in a 4 years old girl who diagnosed as having Wilms tumor right side and treated with vincristine, actinomycin, and doxorubicin (total cumulative dose is 345mg/M²). She also had right nephrectomy and irradiation to the right kidney area.

Brief review of the literature was made.

Key words Doxorubicin, Cardiomyopathy

서 론

Doxorubicin(Adriamycin)은 배당체 항생제로 악성종양 및 악성혈액성암에 좋은 항암효과를 나타내는 약제이나^{1,2)} 심독성때문에 그 사용이 제한되고 있다.

Doxorubicin의 심독성은 초기(급성)와 후기(만성)로 나눌 수 있으며 초기는 투약후 수일내에 나타날 수 있는 심전도 이상과 심낭염, 심근염 등의 증상이 있으며 후기는 Doxorubicin의 투여용량에 의존해서 발생하는 변성 심근증에 의한 경우가 주를 이룬다.^{3,4,5)} 따라서 Doxorubicin투여시에는 심장독성에 대한 계속적인 관찰과 심장기능의 감시로 심독성에 대한

증상의 조기발견을 위한 노력이 필요하다. 저자들은 Doxorubicin을 포함한 화학요법제와 방사선치료를 받은 Wilms종양 환아에서 치료가 끝난 후 32일에 빈호흡과 심계항진의 증상을 동반하고 심초음파도 소견상 올혈성 심근증소견을 보인 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환아 최○○, 여자, 4세

주소 빈호흡과 심계항진

가족력 : 특기할 만한 사항은 없었다

과거 및 현병력 . 1987년 3월 계명대학교 의과대학 비뇨기과에서 Wilms종양(Stage III-IV)으로 진단되어

* 이 논문은 1990년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음

우측신적출술과 방사선치료(1200 rads)를 받았으며 화학요법은 vincristine, actinomycin과 doxorubicin (345mg/M², 총량)으로 1988년 7월 15일까지 치료받았다. 치료종료후 32일에 빈호흡, 빈맥 및 심계항진을 호소하여 소아과에 입원하였다.

이학적 소견 : 입원당시 체온 36.1°C, 맥박 152회/분, 호흡 50회/분이었으며 환아는 창백하고 허약해 보였으나 청색증은 없었다. 심장청진상 빈맥을 보였고 분마음이 들렸으며 양측폐에서 수포음이 들렸다. 복

부는 편평하였고 간과 비장은 촉지되지 않았고 우측복부에 수술반흔을 볼 수 있었다. 사지는 정상이었고 신경학적 검사상 이상은 없었다.

검사소견 . 입원당시 말초혈액소견은 혈색소 10.9 mg/dl, 백혈구 7400/mm³ (중성구 72%, 임파구 27%, 단핵구 1%), 혈소판 264000/mm³이었으며 ESR 1 mm/Hr, CRP 0mg/dl, 혈청Na 135mEq/l, K3.5mEq/l, Cl 100mEq/l, Ca 9.3mg/dl, P 7mg/dl이었고 뇨, 대변검사상 이상소견은 보이지 않았다. 간기능검사소

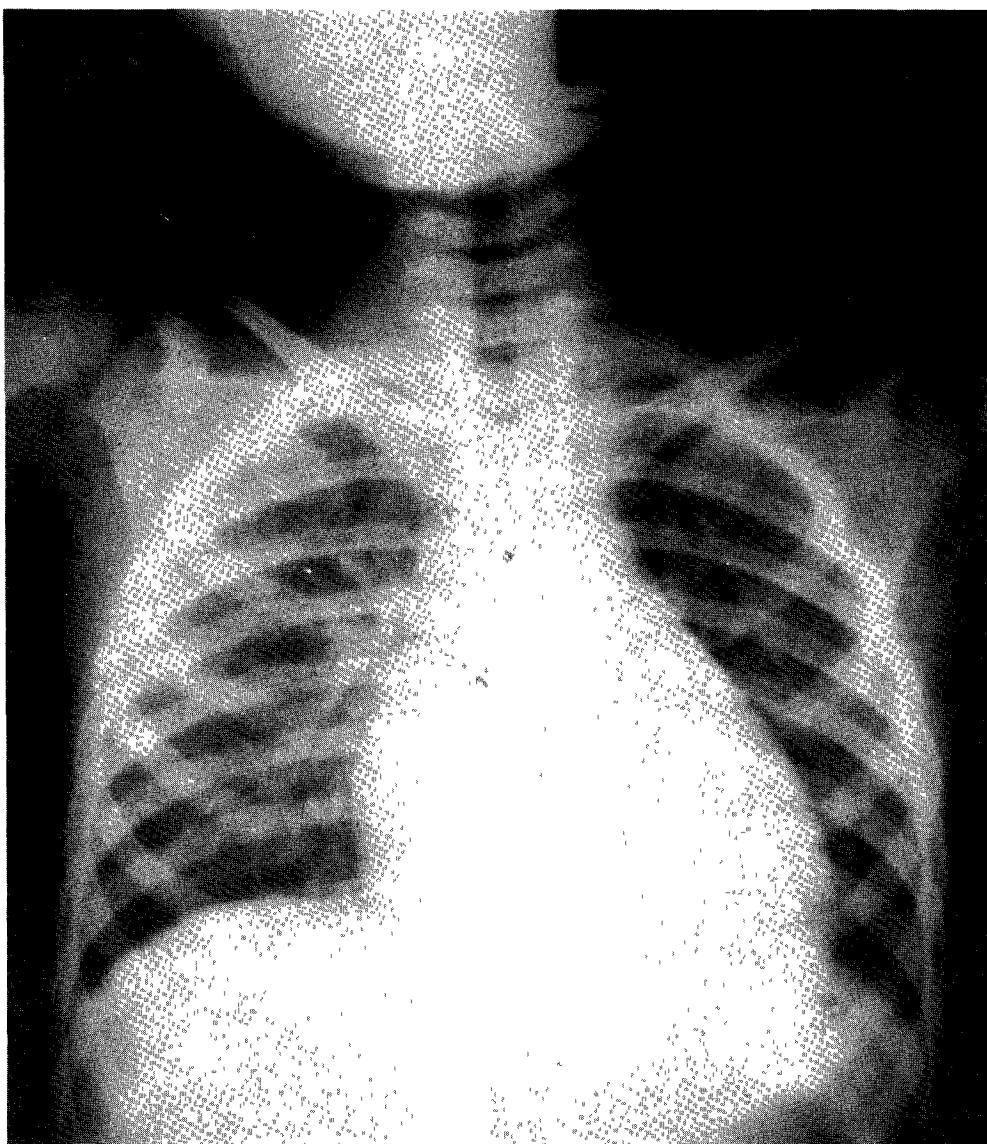


Fig 1 PA view of chest reveals moderate cardiomegaly
There is notes diffuse blurring of vascular markings in the both lung fields, suggested interstitial pulmonary edema

견은 정상범위내에 있었으며 혈액, 뇌배양검사에서 균은 검출되지 않았다

X-선소견·입원당시 활영한 흉부 X-선상 심장은 약간 커져 있었고(심장흉경비율 58%) 양측 폐 혈관 음영이 증가되어 있었으며 간질성 폐부종의 소견을 보였다(Fig 1)

심전도 소견·심박동수 150회/분으로 빈맥과 좌심실비대 소견을 나타내었다(Fig 2)

심초음파도 소견·입원당시 심초음파도 검사에서 좌심실은 확대되어 있었고 승모판의 excursion은 감소되고 전방지엽의 E-point와 심실중격과의 간격은 넓어져 있었으며 심박출계수는 0.32이었다(Fig 3, 4)

치료 및 경과·입원후 환아는 Digitalis와 이뇨제로

치료하였으며 입원 제4병일에 빈호흡과 심계항진은 호전되었고 입원제7병일부터 오심, 구토는 소실되기 시작하여 제17병일에 증세가 완전히 호전되어 퇴원하였다 이후 외래방문하여 치료받았으나 간헐적인 오심, 구토를 호소하였고 가끔 빈맥과 빈호흡이 관찰되었으며 1989년 1월 12일 본소아과외래 방문시 약간의 빈맥과 빈호흡이 있었으나 비교적 적응하였고 이후 소식이 없다가 1989년 2월 6일 집에서 사망하였다

고 칠

Anthracycline항생제인 doxorubicin과 daunorubi-

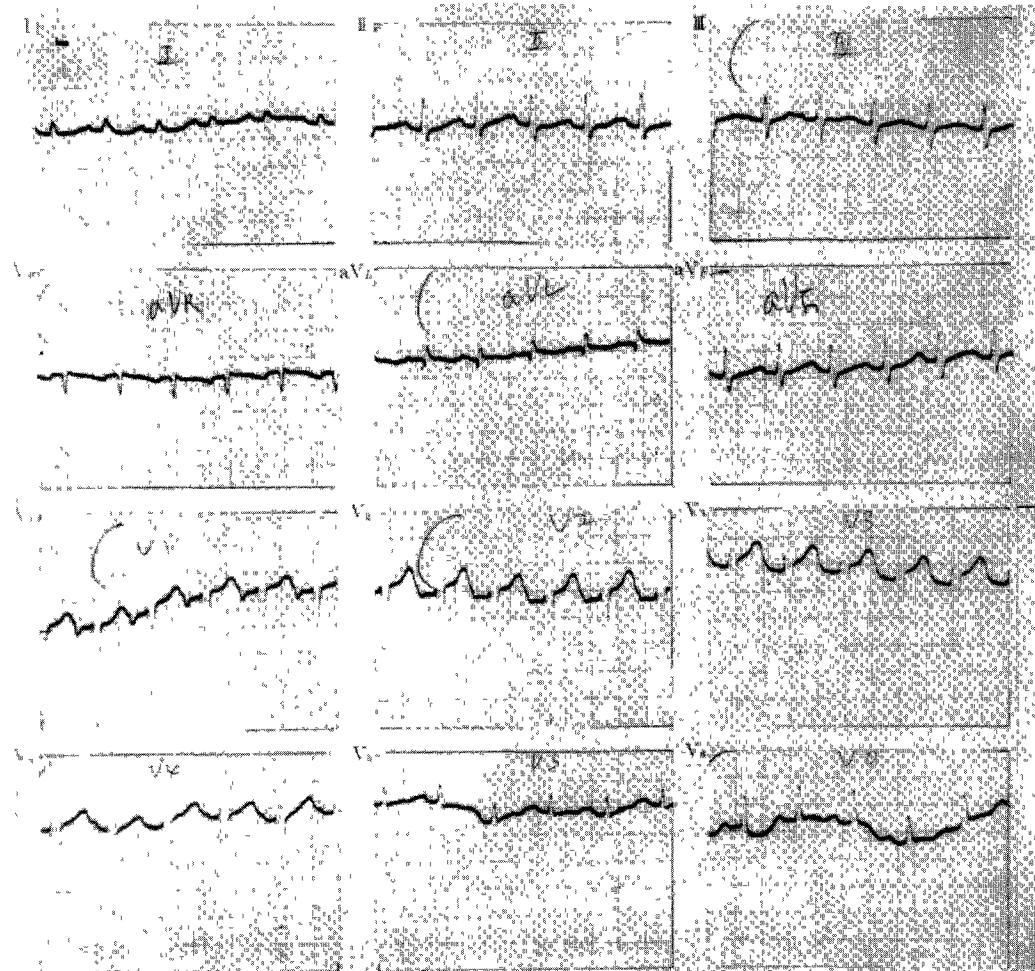


Fig 2 The EKG shows tachycardia and left ventricular hypertrophy

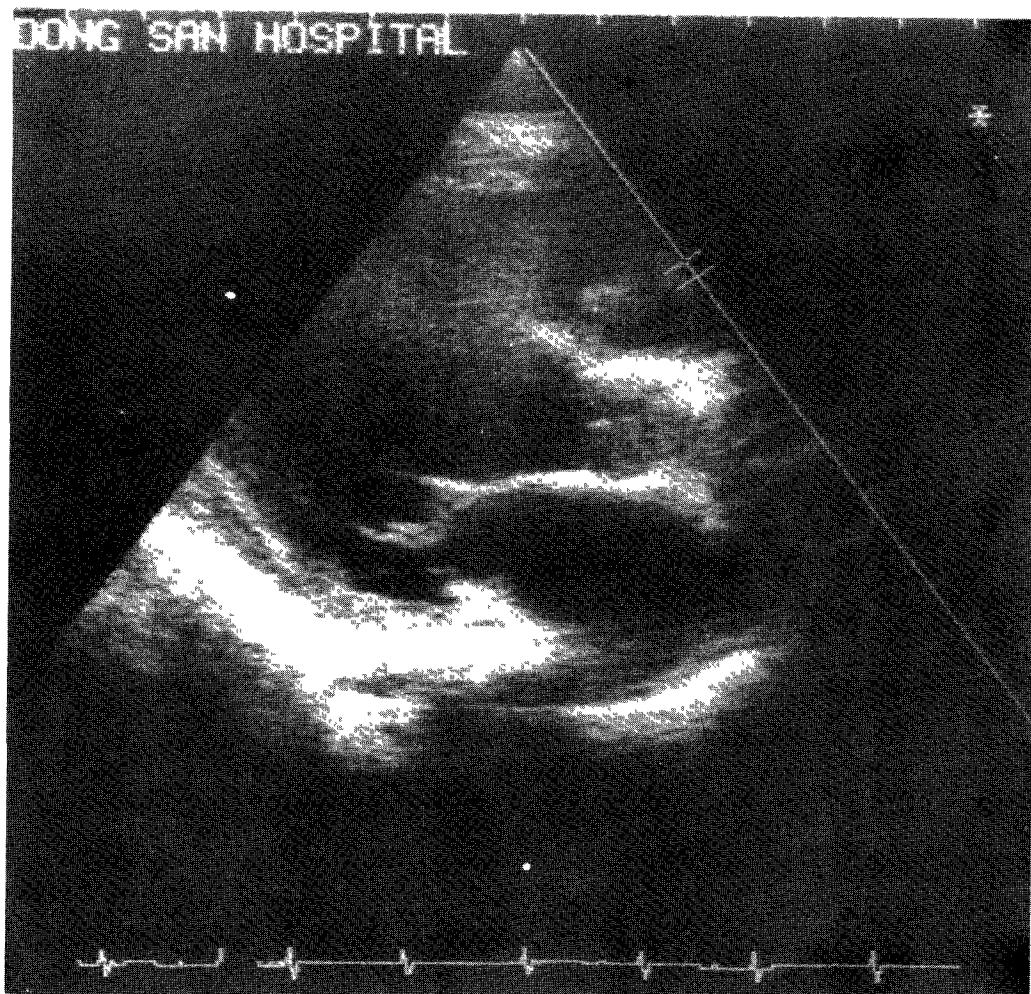


Fig 3 Echocardiogram

cm은 곰팡이인 *Streptomyces peucetius* var *caesius*의 배양으로 얻어낸 anthraquinone계의 항종양성 항생제로서 daunorubicin은 1963년 DiMarco와 Dubost에 의해서 분리되었으며 doxorubicin은 1969년 Arcamone등이 발견하였다^{5~7)} 이들 항종양성 항생제는 다른 항생제와 병용요법으로 사용할 경우 탁월한 항암효과를 볼 수 있으나 심독성등 중한 부작용을 나타내고 있다 doxorubicin의 부작용으로는 끌수억제로 인한 백혈구 감소, 빈혈, 혈소판 감소 등이 있으며 그외 구내염, 위장관이상, 탈모증등이 있고 국소주입부위에는 알레르기반응으로 발적이 나타나는 adriamycin-flare등이 있으나 가장 중요한 것은 심부전, 부정맥, 급사등을 유발하는 심근의 변성을 일으키는 심독성이다⁷⁾ Lana와 Page⁸⁾에 의하면 doxorubicin에 의한 심근증의 빈도는 17%, danorubi-

cin에 의한 경우는 44%이며 이들 심근증 환자중 50%가 사망한다고 하였다

Doxorubicin이 심근병변을 유발시키는 작용기전에 대해서는 여러가지 학설이 주장되어 왔으나 다음 두가지가 가장 유력시 되고 있다 즉, 심근세포의 DNA와 RNA합성을 억제하여 구조단백질 및 기능단백질의 대사를 방해하는 것과 mitochondria, myofilament 또는 세포막의 구조 및 기능단백질을 억제하거나 직접 붕괴함으로서 일어난다고^{9,10)} 한다 한편 doxorubicin으로 처리한 가토의 심장에서 조직내 calcium의 농도가 증가되어 calcium-mediated necrosis를 유발하게 된다는 것도 한 기전으로 관찰되고 있다¹⁰⁾ Ferrans¹¹⁾는 근원조직의 상실이 단백합성장애에서 비롯되며 핵변화도 핵DNA에 adriamycin이 결합함으로써 유발된다고 주장하였으며 세포막의 변화도

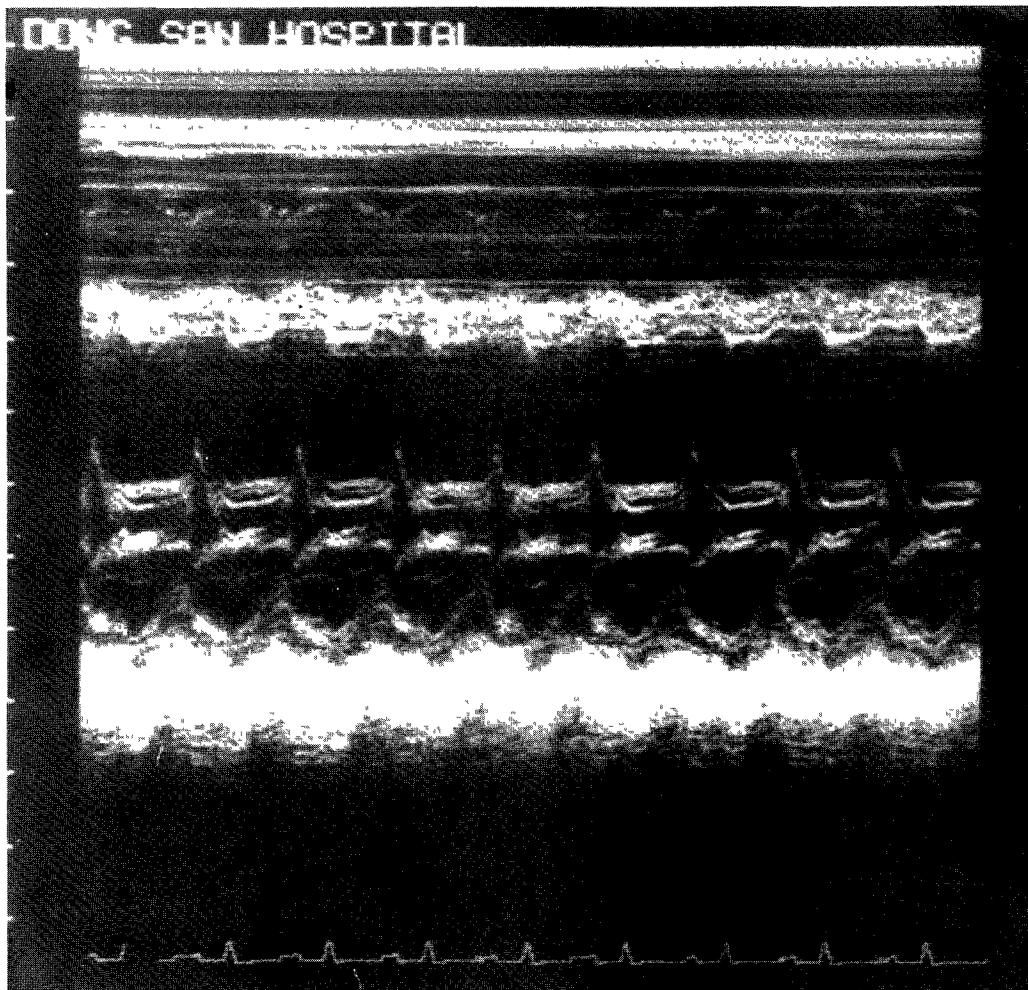


Fig 4 Echocardiogram
 Echocardiogram,
 The left ventricular cavity was dilated
 The mitral valve leaflet excursion was decreased
 The distance between anterior leaflet and the ventricular septum was increased
 Ejection fraction, 0.32

단백합성저하로 대사적 교체가 이루어지지 않기 때문에 유발된다고 주장하였다 그후 Myer 등¹²⁾은 doxorubicin이 freeradical을 형성하여 세포막 지질의 과산화를 유발한다고 하였다 김 등¹³⁾은 doxorubicin의 독성에 관한 실험에서 투여후 심근세포의 공포성변성, 간질부종 및 섬유화와 국소의 염증성반응은 초기부터 관찰되었고 심근세포융해(위축 및 괴사)는 2개월부터, 심근내출혈은 3개월부터 관찰되었으며 투여량이 많을수록 심해졌다고 하였다 그러나 이와 같은 심근의 병변은 약물투여를 중단한 후 점차 치유되는 가역성의 변화이었다고 보고하였다

Doxorubicin에 의한 급성 심독성은 부정맥, 심전도변화, 좌심실 기능부전, 심낭염, 심근염, 심근경색, 급사 등이 있다 부정맥에는 심실상성빈맥, 조기심방수축, 조기심실수축 등이 있고 심전도변화는 좌축편위, QRS전압감소, 비특이성 ST분절과 T파의 변화등이 있으며 환자의 약 11%에서 보여진다고^{8,14)} 하였다 이들 심전도변화는 가역적인 것이며 적은 용량에서도 발생되고 대부분 투약후 며칠내에 발생한다 심낭염, 심근염, 좌심실 기능부전등은 비교적 드물며 급사는 부정맥, 심근경색 또는 좌심실기능부전에 의한 것이 많다 만성심독성은 일차적으로 용

량의존성 변성 심근증에 의한 것이며 빈맥, 심竭대, 부종, 간비대, 정맥울혈, 늑막삼출 등을 볼 수 있고 심근증은 용량이 증가할수록 빈도가 증가하여 축적성 작용에 의해 생기게 된다 Von Hoff 등¹⁵⁾은 doxorubicin 투여로 발생되는 울혈성 심부전증은 총투여량이 550mg/M² 이상인 환자에게 흔히 발생하였으나 400mg/M²을 투여한 환자의 35%에서 발생함을 보고하였으며 Hag 등¹⁶⁾은 450mg/M²을 투여한 환자에서도 발생했다고 하였다 드물게는 Balcerzak 등¹⁷⁾이 200mg/M² 이하에서도 심독성이 발생했다고 했으며 이 등¹⁸⁾은 116mg/M²를 투여한 환자에서 심장확장기 장애를 일으켰다고 보고하였다 Braunwald¹⁹⁾는 심부전은 doxorubicin 마지막 투여후 9~192일에 잘 생기며 평균 34일이었다고 하였다

Doxorubicin 마지막 투여후 4주내에 심한 호흡곤란과 심부전 증상을 나타내는 환자는 치료에 잘 반응하지 않으며 대개 2주이내에 사망하게 된다고^{16, 19)} 한다 대부분의 중한 증상은 digitalis와 이뇨제로 치료가 가능하나 심장사의 발생율은 높다¹⁶⁾ doxorubicin에 의한 심근증은 투여한 총량과 관계가 있음을 잘 알려져 있다^{13, 16)} 이러한 투여총량에 관계된 심독성 때문에 doxorubicin을 너무 조기에 부적절하게 중단함으로서 치료효과를 감소시킬 수 있다 doxorubicin에 의한 심근증에 대한 조기발견을 위해서는 심전도, 심수축기 시간간격, 심초음파도, 방사선동위원소, 심혈관조영술, 심근생검등 여러 검사법이 이용되어 지고 있으며 심근독성이 임상적으로 발현되기 전에 좌심실의 수축기능을 비관혈적방법에 의해 예견하려는 노력이 많이 시도되었으나 아직 조기발견의 예민한 방법이 되지 못하고 있다^{20~24)} 이 등¹⁸⁾은 방사성 동위원소 좌심실 조영술을 이용하여 200mg/M² 이하의 doxorubicin을 투여받은 환자에서 좌심실의 수축기능의 감소 없이도 확장기능에 장애가 왔음을 관찰하여 doxorubicin 치료시 심장기능의 점진적인 쇠퇴를 평가하는데 있어서 수축기능과 함께 확장기능을 평가하여야 한다고 보고하였다 Bristow 등²⁰⁾은 240mg/M² 이상의 doxorubicin을 투여한 환자 29명에 대하여 심근생검을 실시하여 27명에서 심근세포의 변성을 확인하였으며 투여된 용량이 증가할수록 더 많은 심근세포의 변성이 있음을 확인하였다 심근생검은 질환의 확진과 병변의 정도를 정확하게 알 수 있으나 시술하는데 숙련된 기술이 필요하며 여러가지 부작용을 일으킬 수 있으므로 이용에 제약이 따르게 된다

Doxorubicin에 의한 심독성 발생의 위험인자는 550mg/M² 이상의 축적된 양, 연령, 관상동맥질환의 과거력, 고혈압, 심낭염, 심근염, 중격동방사선조사, 다른 항암제와의 병합요법 등을 들 수가 있다^{15, 20)} 위험인자가 적을 경우에는 doxorubicin 400mg/M² 용량에서 심장에 대한 비관혈적인 감시를 하면서 휴식시와 운동시에 심박출계수를 측정하고 위험인자가 많을 경우에는 doxorubicin 100mg/M² 용량에서 휴식시와 운동시에 기저총의 심박출계수를 측정하고 100mg/M² 증가시 마다 재검사하여야 한다 이들 선별검사에서 이상이 발견될 때 심도자술, 심근생검등을 실시한다

Doxorubicin에 의한 심독성에 대한 예방에는 free radical scavengers (vitamine E), sulphydryl compounds, coenzyme Q10 (a mitochondrial quinone), cardiac glycosides, calcium-channel antagonists, doxorubicin bound to liposomes 및 histamine antagonist, adrenalin antagonist 등을 투여한 보고들이^{25~28)} 있으나 이들의 효과에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다 Legla 등²⁹⁾은 비관혈적방법과 심근생검을 동시에 실시한 연구결과에서 약제를 일시에 정맥에 투여하는 것보다 천천히 지속적으로 주입하는 경우가 심장손상이 적고 이는 혈중농도의 최고치를 낮추는데 기인한다고 보고하였으며 이 방법으로 투여해서도 항암효과의 변화는 없었다고 하였다 따라서 doxorubicin은 천천히 지속적으로 주입하는 방법이 추천되고 있다

요 약

저자들은 Wilms종양으로 진단되어 vincristine, actinomycin, doxorubicin 등으로 치료한 4세, 여아에서 doxorubicin의 만성심독성으로 인한 심근염의 발생을 보인 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다

참 고 문 현

- Blum RH, Carter SK Adriamycin, A new antineoplastic drug with significant clinical activity *Ann Int Med* 1974, 80 249-259
- Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR Adriamycin chemotherapy-efficacy, safety and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule *Cancer* 1974, 33 19-27

- 3 Braunwald E *Heart Disease* ed 3 Philadelphia, WB, Saunders Co, 1987, pp 1748-1751
- 4 Lefrak EA, Pitha J, Rosenhem S, et al A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity *Cancer* 1973, 32 302-314
- 5 Minow RA, Benjamin RS, Lee TA, et al Adriamycin cardiomyopathy risk factor *Cancer* 1977, 39 1397-1402
- 6 Jaenke RS An anthracycline antibiotic-induced cardiomyopathy in rabbits *Lab Inves* 1974, 30 292-304
- 7 Goodman A, Goodman LS, Rall TW, et al Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics ed 75 New York, Mac Millian Publishing Co, 1985, pp 1283-1285
- 8 Lena L, Page JA Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines *Cancer Treat Rev* 1976, 3 111-116
- 9 Jaenke RS, Fajardo LF Adriamycin-induced myocardial lesions *Am J Surg Pathol* 1977, 1 55-60
- 10 Olson HM, Young DM, Prieur DJ, et al Electrolite and morphologic alterations of myocardium in Adriamycin-treated rabbits *Am J Pathol* 1974, 77 439-454
- 11 Ferrans VJ Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity *Cancer Treat Rev* 1978, 62 955-961
- 12 Myer CE, Mcquire WP, Liss RH Adriamycin The role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response *Science* 1977, 197 165-167
- 13 김수성, 이순, 김상호 Adriamycin 장기투여의 독성에 관한 연구, 전북의대 논문집 1984, 8 151-154
- 14 Ali MK, Soto PA, Maroongroge D, et al Eletrocardiographic changes after Adriamycin chemotherapy *Cancer* 1979, 43 465-471
- 15 Von Hoff DD, Layard MW, Basa P Risk factors for Doxorubicin-induced congestive heart failure *Ann Int Med* 1979, 91 710-717
- 16 Haq MM, Legha SS, Choksi J, et al Doxorubicin-induced congestive heart failure in adult *Cancer* 1985, 56 1362-1363
- 17 Balcerzak SP, Christakis J, Lewis RP, et al Systolic time intervals in monitoring Adriamycin induced cardiotoxicity *Cancer Treat Rev* 1978, 62 893-899
- 18 이방현, 남상학, 임현길, 이정균 Doxorubicin으로 치료되는 환자에서 미치는 영향에 관한 연구 *순환기* 1985, 15 573-579
- 19 Greene HL, Reich SD, Dalen JE How to minimize Doxorubicin toxicity *J Cardiovasc Med* 1982, 7 306-312
- 20 Bristow M, Mason JW, Billingham ME, et al Doxorubicin cardiomyopathy Evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy and cardiac catheterization *Ann Int Med* 1978, 88 168-175
- 21 Mc Killip JH, Bristow MR, Goris ML Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in Doxorubicin cardiotoxicity *Am Heart J* 1983, 5 1048-1055
- 22 Choi BW, Berger HJ, Schwartz PE, et al Serial radionuclide assessment of Doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance *Am Heart* 1983, 4 638-643
- 23 Binacaniello T, Myer RA, Wong KY, et al Doxorubicin cardiotoxicity in children *J Pediatr* 1980, 97 45-49
- 24 Alexander J, Darniak T, Berger HJ, et al Serial assessment of Doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiography *N Engl J Med* 1979, 300 278-282
- 25 Milei J, Bovevis A, Uesoy S, et al Amelioration of Adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbits by prenylamine and Vitamin A+E *Am Heart J* 1986, 111 95-101
- 26 Doroshow HJ, Locker GY, Ifrim I, et al Prevention of Doxorubicin cardiac toxicity in the mouse by N-acetylcysteine *J Clin Invest* 1981, 68 1053-1059
- 27 Cortes EP, Gupta M, Chew C, et al Adriamycin cardiotoxicity Early detection by systolic time interval and possible prevention by coenzyme Q *Cancer Treat Rev* 1978, 62 887-891
- 28 Somberg J, Cagni N, Levitt LB, et al Blockade of tissue uptake of the antineoplastic agent Doxorubicin, *J Pharmacol Exp Ther* 1978, 204 226-230
- 29 Legla SS, Benjamin RS, Mac Kay B, et al Reduction of Doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion *Ann Int Med* 1982, 96 133-138