啓明醫大學術誌 第21券 1號
Keimyung Med J
Vol. 21, No. 1, June, 2002

Adriamycin에 의해 유발된 가역적인 심근병증 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실

장용석 · 조주연 · 허지안 · 도영록 · 송홍석

A Case of Reversible Adriamycin-Induced Cardiomyopathy

Yong Seok Jang, M.D., Ju Youn Cho, M.D., Ji An Hur, M.D.,
Young Rok Do, M.D., Hong Suk Song, M.D.

Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Abstract : Adriamycin is a chemotherapeutic agent highly effective against a wide range of neoplasms. A primary limiting factor to the administration of this drug is a cardiotoxicity, which frequently develops when the cumulative dose exceeds 500 mg/m^2. Cardiomyopathy, which may develop even after a year of discontinuation of adriamycin therapy, is though to be rapidly progressive and unresponsive to standard cardiac therapy. We experienced a case of adriamycin-induced cardiomyopathy. A 53-year-old male patient who received 337 mg/m^2 of adriamycin experienced congestive heart failure at 5 years since the completion of the therapy. Endomyocardial biopsy showed vacuolization of myocytes and focal fibrotic areas. The patient responded to diuretics, inotrophic agents, and an angiotensin converting enzyme inhibitors, and resolution of left ventricular dysfunction was verified by plain chest radiography and echocardiography.

Key Words : Adriamycin, Cardiomyopathy

서 론

Adriamycin은 혈액학적 종양 및 고형암의 치료에 사용되고 있는 항암제로, 투여량의 증가에 따라 발생율이 증가하는 심독성으로 인해 사용상의 주의가 필요하다[1]. 심독성의 정도는 경미한 심전도의 변화에서 중증 심부전까지 다양하며, 심부전 발생 후 임상적 회복은 매우 드문 것으로 보고되어 있다[1]. Von Hoff 등[2]에 의하면 adriamycin을 투여한 4,018명의 환자 중 2.2%

에서 약제로 인한 심부전이 발생하였으며, adriamycin의 총투여량과 상관관계가 있다고 한다.

저자들은 adriamycin을 포함한 복합 항암화학요법을 실시한 지방육종 환자에서, 항암제 최종 투여 5년 후 발생한 가역적인 심근병증(cardiomyopathy)을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 김 ○○, 남자 53세

주소견 : 운동시 호흡곤란

병력 : 약 1년간의 우하복부의 종괴를 주소로 내원하여 1990년 4월 종괴제거술을 시행하였다. 조직검사상 지방육종으로 진단하고, 이후 adriamycin 1일 50 mg/m^{2}과 cyclophosphamide 1일 800 mg/m^{2}으로 6차례의 복합 항암화학요법을 시행하였다. 이후 환자는 호흡곤란의 증상없이 지냈으며, 흉부단순촬영 및 심전도상 심부전의 발생은 확인되지 않았다. 그러나 Adriamycin의 최종 투여일로부터 약 5년 뒤 상기도 감염 후 기침, 가래, 운동 시 호흡곤란 및 피로감을 주소로 입원하였다. Adriamycin의 총투여량은 540 mg(337 mg/m^2)이었다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수는 분당 100회, 호흡수는 분당 24회, 체온 36.5℃ 였다. 청진상 양측 폐의 기저부에 수포음이 들렸으며, 심음은 빠르고 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 특이 소견이 없었다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액은 혈색소 14.7 g/dL, 헤마토크리트 45.8%, 백혈구수 7,530개/μL, 혈소판수 274,000개/μL였다. 혈청검사상 콜레스테롤 192 mg/dL, 크레아티닌 1.4 mg/dL, alkaline phosphatase 76 U/L, AST 23 U/L, ALT 22 U/L였다. 혈청 전해질은 나트륨 139 mmol/L, 칼륨 4.7 mmol/L이었다. 늑막액검사상 단백질 1,900 mg/dL, pH 7.5로 삼출액 소견을 보였다.

심전도 소견 : 심전도 검사 상에서 이전에는 관찰되지 않던 poor R progression이 보였으며, 좌심실 및 좌심방 비대 소견이 관찰되었다.

방사선 소견 : 흉부단순촬영 소견상 심음영 확대와 양측 늑막액 저류가 보였으며(Fig. 1), 이차원 심초음파 상 좌심실 내경이 5.85 cm으로 증가되어 있었고 좌심실 구혈율이 20%로 감소되어 있었다(Fig. 2).

심근생검 소견 : 심근생검을 실시하여 국소적인 섬유화와 함께 세포질의 공포화 소견을 보여(Fig. 3) adriamycin에 의한 심근병증으로 진단하였다.

치료 및 경과 : 입원후 이뇨제, 강심제, 전환효소억제제로 치료하여 심부전의 증상이 호전되었고, 흉부단순촬영 상 심음영 확대 소견의 감소, 늑막액 저류의 호전을 보였으며(Fig. 4), 추적 심초음파 상 좌심실 구혈율의 호전 및 좌심실 내경의 감소를 관찰할 수 있었다. 이후 후복강내 지방육종의 재발로 2차례 전신마취하에서 수술을 하였으며, 심근병증의 재발은 없었다. 환자는 심근병증 진단 3년 후 후복강내 지방육종의 간 및 폐전이로 인해 사망하였다.

고 찰

Adriamycin은 anthracycline계의 대표적 항암제로 악성 림프종, 급성 백혈병 및 유방암 등의 고형암의 치료에 빈번하게 사용하나[3], 골수기능억제, 탈모작용, 오심 및 구토와 함께 심독성 등의 부작용이 있다[4]. Adriamycin에 의한 심근병증은 임상적으로 급성, 아급성 및 후기성으로 나눌 수 있다. 급성 심근병증은 심막염의 형태로 나타나며[5], 투여 수일내에 심부정맥, 심낭삼출액 및 심부전 등이 일시적으로 발생할 수 있으며, 심한 경우 사망할 수도 있다[6]. 전형적인 아급성 심근병증은 adriamycin의 마지막 투여후 30개월 이후까지도 발생할 수 있으나, 대부분 마지막 투여 3개월 후 증상발현이 최고조에 이르게 된다[2]. 임상양상은 빈맥, 빈호흡, 호흡곤란, 폐부종 등으

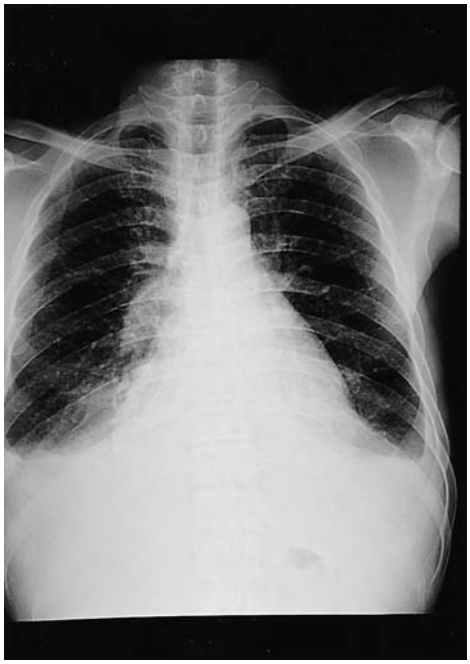

Fig. 1. Chest PA shows increased cardiac silhouette with pulmonary congestion.

로 주로 심부전에 의한 것이다. 심근조직의 병리학적 특징은 근원섬유(myofibril)의 소실, 미토콘드리아의 종창 및 세포내의 공포화다[7]. 후기성 심근병증은 항암치료가 종결된 후 5년 이후에 발생한다[8].

이러한 adriamycin에 의한 심근병증의 발생빈도는 전체 투여 환자의 약 2.2% 정도이나 투여한 전체용량에 비례하여 발생빈도가 증가하여 총 투여량이 400 mg/m^2이하인 경우 발생빈도는 2% 미만이나, 700 mg/m^2 이상인 경우 20%이상에서 발생된다고 한다[2]. 본 증례에서는 adriamycin의 총 투여량이 337 mg/m^2 이며, 투여 후 5년이 경과한 후에 발생한 경우로, 비교적 안전하다고 알려진 용량에서도 장시간이 지난 후 adriamycin에 의한 심독성이 유발될 수 있음을 알 수 있었다. 또한, adriamycin에 의해 유발된 심근병증의 경우, 일부 환자에서는 적극적인 심부전의 치료로 증상이 호전되는 경우도 드물게 있지만[9], 대부분의 경우 심근병증이 생기면 약제를 중단하여도 그 병변이 계속 진행되는 비가역적 특징이 있으며[3], 일반적인 심부전의 치료에 거의 효과가 없어 평균수명이 수개월 이내로 짧아 매우 치명적이다[10]. 본 증례에서는 심근병증의 발병 후 적극적인 치료로 임상적인 호전을 보일 수 있음을 알 수 있었다.

Adriamycin의 심독성을 조기에 발견하기 위하여 심전도, 심초음파, 동위원소 심장스캔, 수축

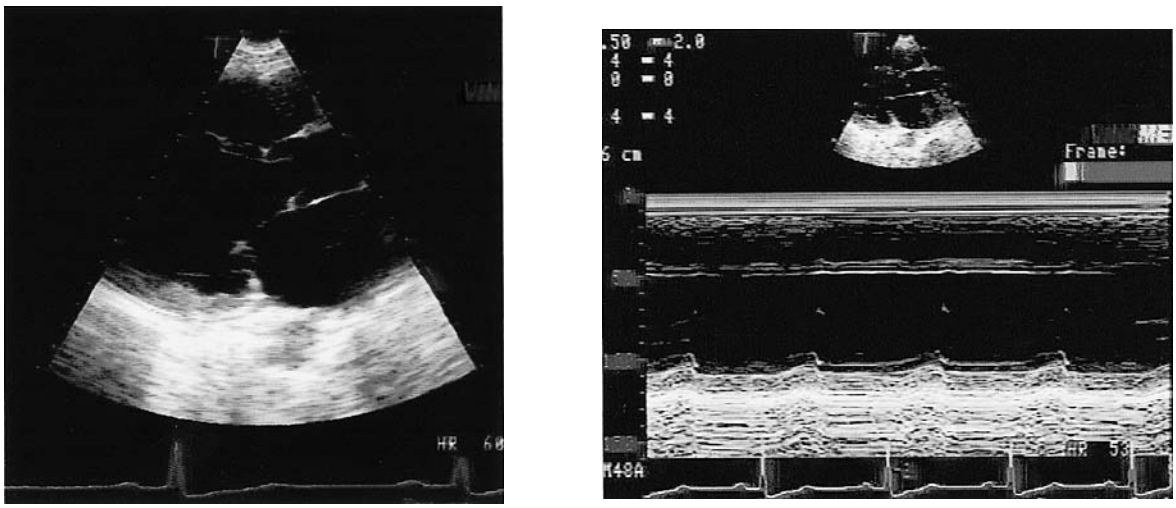

Fig. 2. The 2-dimensional echocardiography revealed increased left ventricular dimension (left). M-mode at the mid-ventricullar septum revealed increased E-point septal separation (EPSS) (right).

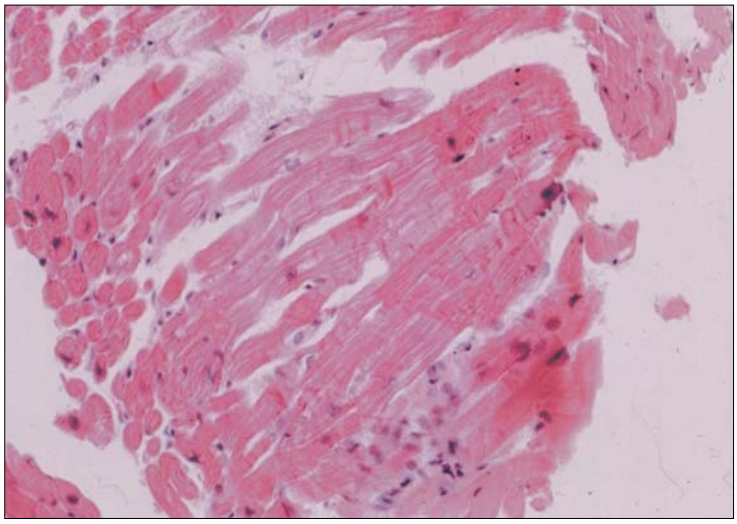

Fig. 3. Focally cytoplasmic vacuolization and focal areas of fibrosis (H&E stain, ×200).

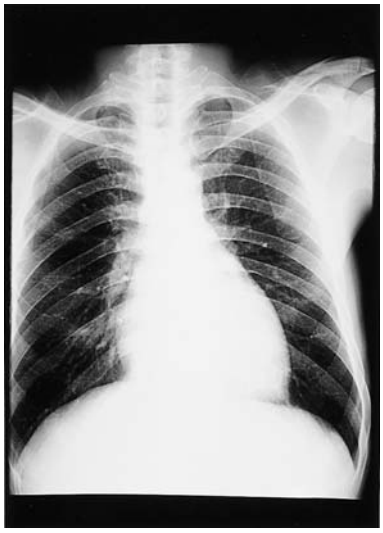

Fig. 4. Follow-up chest X-ray after the supportive care with digoxin, diuretics and ACE inhibitors reveals the improvement of increased cardiac silhouette and pulmonary congestion.

기 시간간격(systolic time interval)의 측정을 이용한 방법이 있으나, 임상적인 심독성의 조기진단에는 도움이 되지 않는다[11]. Bristow[12]는 침습적인 심근생검을 시행하여 총투여량의 증가가 병리학적 병변의 악화와 상관관계가 있음을 보여주었으나, 병리변화가 심한 경우에도 임상적인 심부전이 반드시 발현되지는 않는다는 단점이 있다[13]. Adriamycin의 심독성을 일으키는 위험요인으로는 종격동에 대한 방사선 치료가 있으며[14], 다른 위험인자로는 70세 이상의 고령이 포함된다[7]. 전신상태, 성별, 인종 및 암의 종류는 위험인자가 아니었다[2].

Adriamycin으로 인한 심근병증의 치료는 수축력을 증강시키고, 후부하를 감소시키는 방향으로 시행한다. 전환효소억제제, 베타차단제가 유용하며, 심각한 부정맥이 지속될 경우 항부정맥제제나 심장박동기의 사용도 필요하며, 치료에 반응하지 않는 환자와 폐부종이 지속되는 경우는 심장이식도 할 수 있다. Adiramycin의 심독성을 유발하는 기전중의 하나로 산소에서 유리한 라디칼의 작용에 근거하여 항산화제의 사용으로 심독성을 예방하기 위한 연구들이 행해지고 있다. 또한, Epirubicin 등의 심독성을 줄일 수 있는 새로운 약제가 개발되었다.

본 증례에서는 심근병증의 발생 후 심근생검을 통해 adriamycin에 의한 것으로 확진할 수 있었으며, adriamycin을 사용한 모든 환자에서 심근생검을 시행하여 심근병증의 발생을 조기진단 하는 것이 바람직하겠지만, 그 시행시기의 결정과 해석에 있어서 쉽지는 않은 실정이다. 투여후 장시간이 경과한 경우에서도 이러한 심독성으로 인한 합병증이 발생할 수 있으므로, 정기적인 추적

조사가 필요하며 심부전이 발생하였을 경우에도 적극적인 치료가 필요할 것이다.

요 약

Adriamycin을 투여한 환자에서 약제 투여 5년 후에 발생한 심근병증을 경험하였으며, 심근생검으로 adriamycin에 의해 발생한 심근병증으로 진단하였고, 적극적인 치료로 임상적인 호전을 보인 1례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Lefrak EA, Pitha J, Rosenhelm S, Gottlieb JA. A clinical pathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; **32**: 302-14.
2. Von Hoff DD, Layard M, Basa P. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; **91**: 710-7.
3. Young RC, Ozols RF, Muers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *New Engl J Med* 1981; **305**: 139-53.
4. Blum RH, Carter SK. Adriamycin: a new anthracycline drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1974; **80**: 249-59.
5. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978; **65**: 823-32.
6. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978; **62**: 873-9.
7. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978; **88**: 168-75.
8. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy ML. Cardiotoxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; **266**: 1672-7.
9. Cohen M, Kronzon I, Lebowitz A. Reversible doxorubicin-induced congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1982; **142**: 1570-1.
10. Ali MK, Soto A, Moroongroge D, Bekheit-Saad S, Buzdar AU, Blumenschein GR, *et al*. Electrocardiographic changes after adriamycin chemotherapy. *Cancer* 1979; **43**: 465-71.
11. Applefeld MM, Pollock SH. Cardiac disease in patients who have malignancies. *Curr Pro Cardiol* 1980; **4**: 1-37.
12. Bristow MR. Pathophysiologic basis for cardiac monitoring in patients receiving anthracyclines. In: Crooke ST, Reich SD, editors. *Anthracyclines: current status and new developments*. New York: Academic Press; 1980, p. 255.
13. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and nonnvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep* 1978; **62**: 857-64.
14. Billingham ME, Bristow MR, Glastein E, Mason JW, Masek MA, Daniels JR. Adriamycin cardiotoxicity: endomyocardial biopsy evidence of enhancement by irradiation. *Am J Surg Pathol* 1977; **1**: 17-23.