

Thalidomide로 치료한 다발성 골수종 환자에서 발생한 급성 심근경색 1례

포항선린병원 내과학교실

정여진·류병한·박준석·강수경·이승희·임태훈·조길현

A Case of Acute Myocardial Infarction in a Patient with Multiple Myeloma Treated with Thalidomide

Yeo Jin Jung, M.D., Byung Han Ryu, M.D., Joon Seok Park, M.D., Soo Kyoung Kang, M.D.,
Seung Hee Lee, M.D., Tae Hoon Yim, M.D., Kil Hyun Cho, M.D.

*Department of Internal Medicine, Sunlin Hospital,
Pohang, Korea*

Abstract

Thalidomide is an antiangiogenic and immunomodulatory drug used to treat multiple myeloma. An increase in the risk of venous thrombosis and pulmonary embolism related to thalidomide has been reported by several articles. However, arterial thrombosis associated with thalidomide is very rare, especially in coronary arteries. We had experienced a case of acute myocardial infarction in a 59-year old man who was treated by thalidomide due to a multiple myeloma. We report this case and review the literature.

Key Words : Myocardial infarction, Thalidomide, Thrombosis

서론

Thalidomide는 glutamic acid 유도체로 안정제 및 입덧 방지제로 유럽에서 처음 시판되었으나 기형아

발생의 부작용으로 시장에서 퇴출되었던 약물이다. 하지만 1990년대 후반부터 신생혈관억제, 종양괴사인자의 하향조절, 기질세포/골수세포 부착성질의 방해와 자연살해세포를 자극시키는 효과로

교신저자: 조길현, 791-704 경상북도 포항시 북구 대신동 69-7, 선린병원 내과학교실
Kil Hyun Cho, M.D., Department of Internal Medicine, Sunlin Hospital
69-7 Daesin-dong, Buk-gu, Pohang, Gyeongbuk 791-704, Korea
Tel : +82-54-245-5305 E-mail : chokhj@yahoo.com

다발성골수종 치료제로 사용되고 있다[1]. Thalidomide는 기형아 발생 이외에 말초신경증, 발진, 진정, 변비, 피로, 소양감, 갑상선 저하증 등의 부작용이 있으며 thalidomide를 복용중인 다발성골수종 환자에서 심부 정맥 혈전증 및 혈전증이 보고되었다[2,3].

Thalidomide 복용과 관련된 동맥혈전은 매우 드물며 특히 급성 심근경색의 증례는 우리나라에 아직까지 보고된 예가 없다. 저자들은 thalidomide를 복용 중이던 다발성 골수종 환자에서 발생한 급성 심근경색 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

59세 남자가 1주일간 간헐적으로 발생한 흉부 불편감을 주소로 응급실을 방문하였다. 환자는 2개월 전 타병원에서 다발성 골수종 진단을 받고 thalidomide (200 mg/day)/ dexamethasone을 복용 중이었다. 그 외 혈압, 당뇨, 고지혈증, 심혈관계 질환 등의 과거력 및 심혈관계 질환 가족력은 없었으며 사회력 상 흡연력, 음주력도 없었다. 내원 당시 생체징후는 혈압 140/80 mmHg, 심박수 분당 78회, 호흡수 분당 20회 체크되었고 의식상태는 명료하였으나 급성 병색이었다. 심전도상 V2-V4 유도에서 ST 분절 상승 소견이 관찰되었으며(Fig. 1A), 말초혈액검사상 백혈구 $12,900/\text{mm}^3$, 혈색소 13.2 gm/dL, 혈소판 $269,000/\text{mm}^3$, Tn I 30.32 ng/ml, Creatine Kinase-MB 116.97 ng/ml, Creatine phosphokinase 1084 IU/L, Pro B-type natriuretic peptide 872.0 pg/ml 체크되었다. 급성 관상동맥 증후군 진단 하에 응급 관상동맥 조영술을 시행한 결과 좌전하행동맥의 원위부와 제1대각분지, 좌회전동맥의 원위부에서 완전 폐색 소견이 관찰되었다(Fig. 1B). 이에 좌전하행동맥의 원위부에 풍선도자 확장술 및 흡입 혈전 제거술을 시행하여 다량의 백색 혈전을 제거하였으며 tirofiban을 혈관내 주입하였다. 또한 좌회전동맥 원위부에 대해 풍선도자 확장술 및 흡입 혈전 제거술을 시행해 소량의 백색

혈전을 제거하였고, 제1대각분지에 대해 풍선도자 확장술 및 tirofiban 혈관내 주입으로 치료하였다(Fig. 1C). 또한 tirofiban, low-molecular-weight heparin, aspirin, clopidogrel, cilostazol, atrovastatin을 투여하였으며 thalidomide 복용을 중단하였다.

이후 환자는 흉통을 호소하지 않았고 심전도상 ST 분절 상승 및 혈액검사상 심근효소 상승이 감소 추세를 보이고 생체징후가 안정적으로 유지되어 내원 3일째 중환자실에서 일반병실로 전실하여 경과관찰하였다. 내원 4일째 급성 흉통 및 의식저하, 저혈압 소견이 다시 관찰되었으며 심전도상 V2-V6, I, aVL 유도에서 ST 분절 상승, II, III, aVF 유도에서 ST 분절 하강이 확인되었다(Fig. 2A). 응급 관상동맥 조영술을 시행한 결과 이전 조영술에서 완전 폐색 소견을 보였던 좌전하행동맥의 원위부와 제 1대각분지, 좌회전동맥의 원위부에서 완전 폐색소견이 재 관찰되었다(Fig. 2B). 이에 좌전하행동맥의 원위부와 좌회전동맥의 원위부에 풍선도자 확장술 및 흡입혈전 제거술을 시행하여 소량의 백색 혈전을 제거하였고 제 1각 대각분지에 대해 풍선도자 확장술 및 흡입혈전 제거술을 시행하여 다량의 적색 혈전 제거 및 tirofiban 혈관내 주입을 시행하였다. 이후 흉부통증 없이 안정된 생체징후를 보였고 내원 10일째 시행한 추적관찰 관상동맥 조영술상 혈전의 증거 없이 정상 관상동맥 소견을 보였으며(Fig. 3), aspirin, clopidogrel을 복용하며 외래 추적관찰 하기로 하고 퇴원하였다. 퇴원 후 6개월간 항혈전제로 aspirin, clopidogrel을 투여하였고 이후 aspirin 투여만 유지하였으며 약 1년간 본원 추적기간 동안 심근경색의 재발은 관찰되지 않았다.

고 찰

다발성 골수종은 골용해성, 빈혈, 고칼슘혈증, 신기능 장애의 특징을 가지는 형질세포 종양으로 thalidomide, lenalidomide, bortezomib과 같은 immunomodulatory drug과 자가 조혈모세포 이식과 고용량 melphalan 치료로 overall survival이 증가되고 있다[4,5]. Thalidomide 단독 투여와

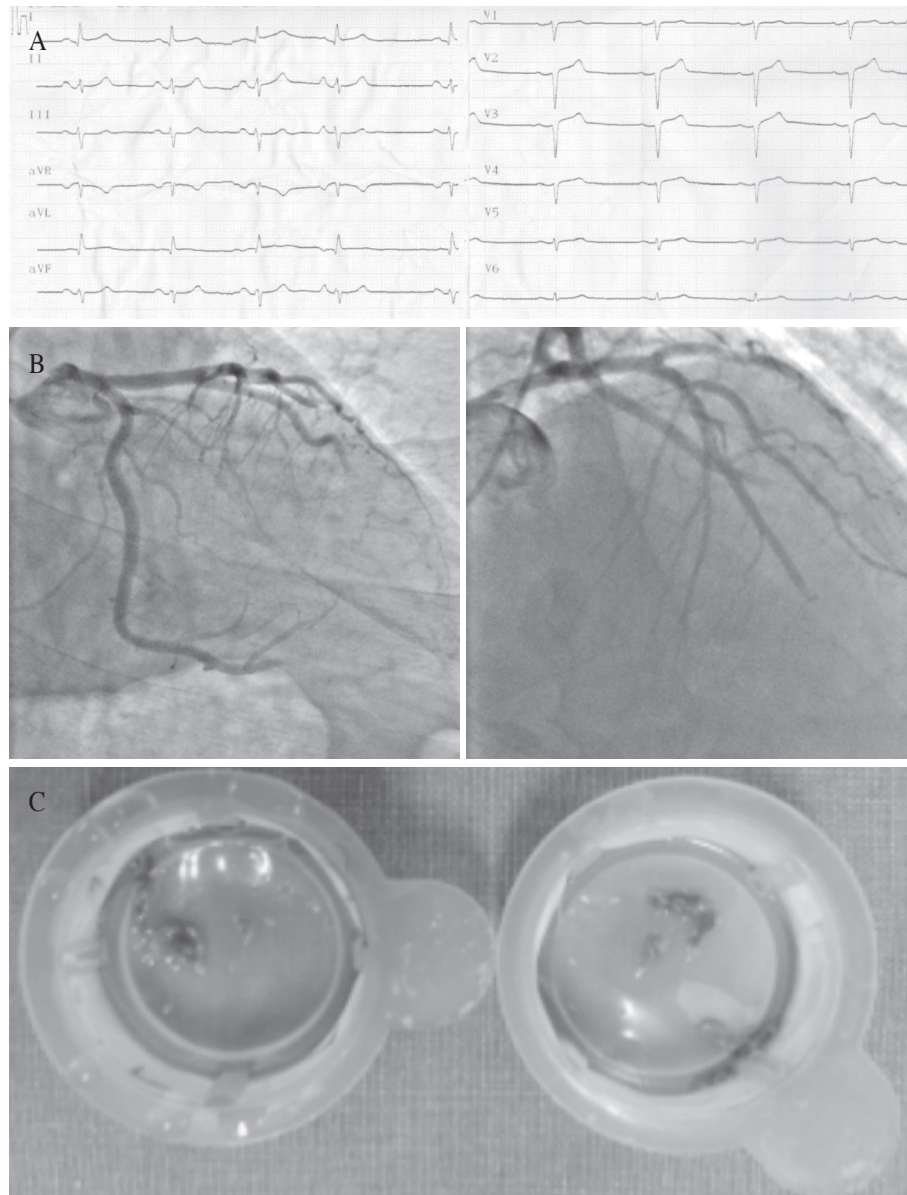


Fig. 1. Day of hospitalization, we suspected to acute myocardial infarction, electrocardiography and coronary angiogram were performed. A. Electrocardiography showed ST elevation on V2-4. B. Coronary angiogram revealed total occlusion with large thrombus of distal left anterior descending artery, distal left circumflex artery and 1st diagonal artery. C. Thrombus from coronary arteries.

thalidomide/dexamethasone 또는 thalidomide/chemotherapy 병합 투여를 비교하였을 때 병합 투여 시 반응율이 상승하였으나 혈전발생의 위험성이 통계학적으로 유의하게 증가하였다[6]. 과거 정맥혈전에 대한 보고가 주를 이루었으나 최근 동맥혈전에 대한

보고도 증가되고 있으며 동맥혈전, 특히 급성 심근경색에 대한 국내보고는 아직까지 없다.

Goz 등[7]은 thalidomide와 VAD (vincristine, doxorubicin, dexamethasone)로 치료받던 2명의 환자에서 발생한 동맥혈전을 보고하였고, Alkindi

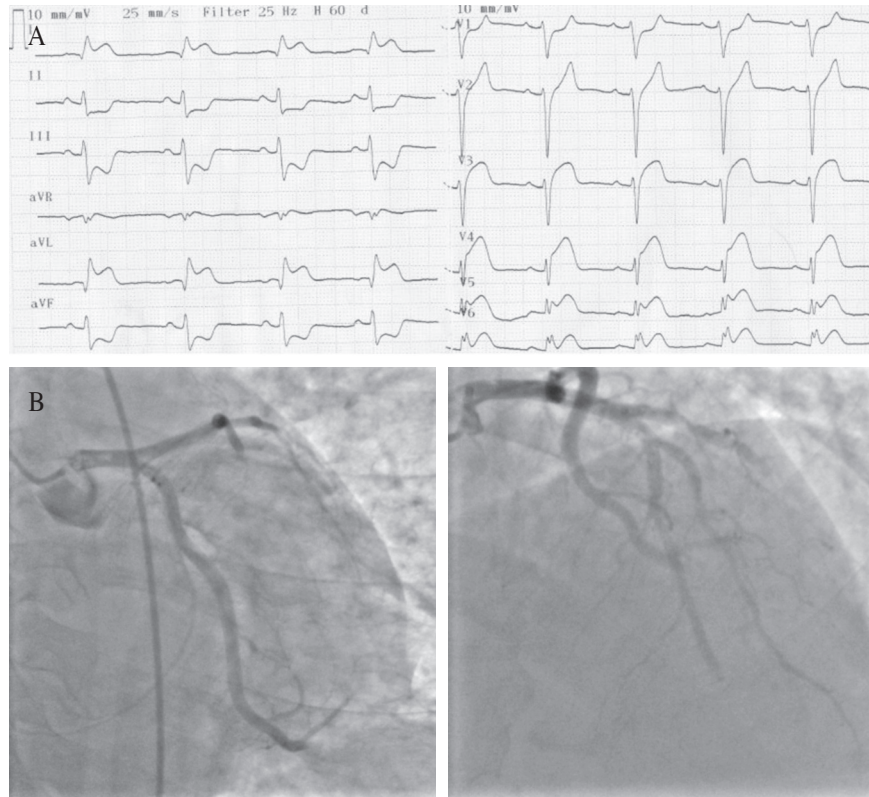


Fig. 2. Fourth day of hospitalization, we suspected to recurrent myocardial infarction, electrocardiography and coronary angiogram were performed. A. Electrocardiography showed ST elevation on V2-6, I, aVL and ST depression on II, III, aVF. B. Coronary angiogram revealed total occlusion with of distal left anterior descending artery, distal left circumflex artery and 1st diagonal artery.

등[8]은 thalidomide 단독 혹은 항암제와 병합 투여한 환자 32명 중에서 비ST분절상승 심근경색 2례, 뇌졸중 1례, 원위동맥혈전 1례를 보고하였다. Altintas 등[9]은 VAD 5차 항암 후 thalidomide를 투여한 환자에서 발생한 하지동맥혈전 1례와 thalidomide와 dexamethasone을 투여한 환자에서 발생한 동맥혈전 1례를 보고하였으며, Scarpace 등[10]은 골수종으로 thalidomide 투여 중인 환자에서 발생한 일과성 뇌허혈증 1례와 뇌졸중 2례를 보고하였다.

Thalidomide로 인한 혈전발생의 병태생리는 아직까지 명확히 밝혀지지 않았으나 조직인자(tissue factor)와 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)의 발현 증대, thrombospondin 하향조절, protein C 저항성 야기, 본빌레브란트인자

(von Willebrand factor)와 혈액응고인자 8 증가, 프로트롬빈인자 COX-2의 정도를 조절한다는 보고가 있으며 이는 thalidomide의 혈전발생과 연관이 있을 것으로 추측하고 있다[11,12].

다발성 골수종 환자에서 혈전의 발생률이 높다는 보고가 있으나 이는 후천성 혈전 발현경향과 깊은 연관이 있고 종양의 응혈원(procoagulant) 생성과 혈관 침범, 혈액응고인자 5, 8, 9, 11의 증가, protein C와 안티트롬빈의 감소, 정맥 장치 거치, 항암치료와 관련된 혈액학적 변화가 종양 환자의 응고항진상태 유발과 관련이 있다고 알려져 있으며 나이, 흡연도 혈전을 일으키는 위험요인으로 보고된 바 있다[13].

본 증례의 경우 혈액응고인자 5, protein C, 안티트롬빈 수치가 정상범위 안에 있었으며 정맥 장치

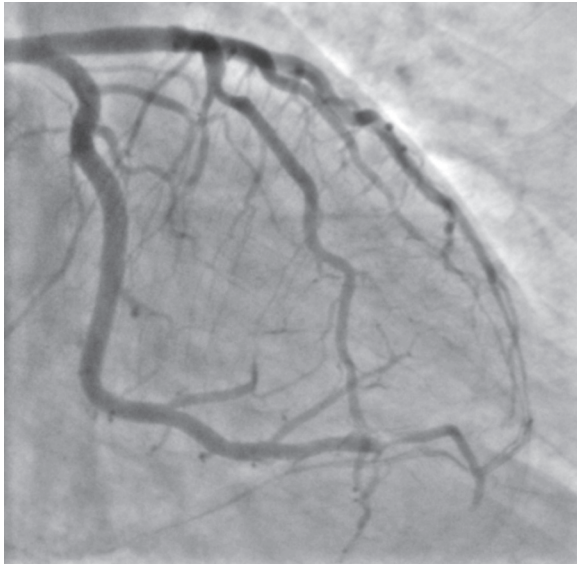


Fig. 3. Tenth day of hospitalization, coronary angiogram revealed normal coronary arteries.

거치가 없었고 60세 이하의 나이로 고위험군에 해당되지 않았으며 흡연력도 없었다. 혈전성향증을 확인하기 위해 추가적으로 시행한 antiphospholipid antibody Ig M, Ig G 검사상 특이소견 없었으며 ECOG performance status 1로 혈류의 정체로 인한 혈전발생 위험률도 낮았다. 또한 thalidomide 복용으로 인한 혈전발생은 복용 60일 이내인 치료초기에 대부분 보고되고 있는데[8,14], 본 증례의 경우 thalidomide 복용 56일째인 치료초기에 급성 심근경색이 발생하였으며 관상 동맥 풍선도자 확장술 및 흡입 혈전 제거술 시행, thalidomide 복용 중단 후 1년간의 추적관찰 기간 동안 혈전의 재발이 없는 상태로 다발성 골수종으로 인해 발생한 혈전 보다는 thalidomide 복용으로 발생한 동맥혈전, 급성 심근경색의 가능성이 높다고 볼 수 있다.

최근 다발성 골수종 환자에서 혈전발생으로 인한 mortality 증가가 후향적 연구에서 보고된바 있고[15], thalidomide로 치료받는 다발성 골수종 환자를 대상으로 혈전발생 저위험군에게는 아스피린 복용, 고위험군에게는 저분자량 헤파린을 투여하도록 예방적 항혈전치료 가이드라인이 제시된 바 있으나

무작위 연구가 아니며 정맥혈전에만 국한된 가이드라인이라는 제한점이 있다. 동맥혈전에 대한 무작위 연구 및 항혈전치료의 가이드라인은 아직까지 보고된바 없다[16]. 본 증례의 경우 혈전발생 저위험군으로 예방적 항혈전치료인 aspirin 투여가 필요하였으나 급성 심근경색 발생 이전에는 투여되지 않았고 급성 심근경색 발생 이후 aspirin 복용을 시작하여 현재까지 유지하고 있다. 예방적 항혈전 치료가 혈전증의 빈도를 감소시킬 수 있으나 완전히 예방하지는 못하며 약 5~8% 환자가 예방적 항혈전 치료 중 혈전증 발생이 보고되었다[16]. Thalidomide 복용 후 발생한 혈전증 중 동맥혈전에 대한 보고는 드물지만 동맥혈전 발생으로 인한 심혈관계, 뇌혈관계 질환 위험성과 사망률을 고려할 때 예방적 항혈전 치료에 대한 임상연구 및 구체적인 가이드라인 제시가 필요하리라 사료된다.

요약

Thalidomide는 신생혈관생성을 억제하고 면역조절작용이 있어 다발성 골수종 치료제로 사용되고 있다. Thalidomide와 연관된 정맥혈전 및 폐 색전증은 여러 연구에서 보고된 바 있으나 동맥혈전은 매우 드물며 국내에서 급성 심근경색이 보고된 적은 없었다. 저자들은 thalidomide를 복용 중이던 다발성 골수종 환자에서 급성 심근경색 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

1. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, Anagnostopoulos A, Papaioannou M, Mitsouli C, *et al.* Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol* 2004;**15**:134-8.
2. Rajkumar SV. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*

- 2005;**80**:1549-51.
3. Dimopoulos MA, Eleutherakis-Papaiakovou V. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *Am J Med* 2004;**117**:508-15.
 4. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;**351**:1860-73.
 5. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, *et al.* Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010;**116**:5501-6.
 6. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, *et al.* Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;**98**:1614-5.
 7. Goz M, Eren MN, Cakir O. Arterial thrombosis and thalidomide. *J Thromb Thrombolysis* 2008;**25**:224-6.
 8. Alkindi S, Dennison D, Pathare A. Arterial and venous thrombotic complications with thalidomide in multiple myeloma. *Arch Med Res* 2008;**39**:257-8.
 9. Altintas A, Ayyildiz O, Atay AE, Cil T, Isikdogan A, Muftuoglu E. Thalidomide-associated arterial thrombosis: two case reports. *Ann Acad Med Singapore* 2007;**36**:304-6.
 10. Scarpace SL, Hahn T, Roy H, Brown K, Paplham P, Chanan-Khan A, *et al.* Arterial thrombosis in four patients treated with thalidomide. *Leuk Lymphoma* 2005;**46**:239-42.
 11. Piette JC, Sbai A, Frances C. Warning: thalidomide-related thrombotic risk potentially concerns patients with lupus. *Lupus* 2002;**11**:67-70.
 12. Van Marion AM, Auwerda JJ, Lismann T, Sonneveld P, de Maat MP, Lokhorst HM, *et al.* Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens. *Leuk Res* 2008;**32**:1078-84.
 13. Marks PW, Rosenthal DS. Hematologic manifestations of systemic disease: infection, chronic inflammation and cancer. In: Hoffman R, editor. *Hematology :basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2573-84.
 14. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A, *et al.* Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002;**100**:1168-71.
 15. Sigurdur Y, Kristinsson, Ruth M. Pfeiffer, Magnus Björkholm, Sam Schulman, Ola Landgren. Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2012;**97**:1603-7.
 16. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, *et al.* Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;**22**:414-23.