대 한 방 사 선 의 학 회 지 1992 ; 28(3) : 448~452
Journal of Korean Radiological Society, May, 1992

소아백혈병에서 아드리아마이신에 의한 심독성 심근증의 방사선학적 고찰*

가톨릭대학 의학부 방사선과학교실

김영주 · 문영희 · 강경진 · 김옥화 · 김춘열 · 박용휘

— Abstract —

Radiologic Evaluation of Adriamycin Induced Toxic Cardiomyopathy in Childhood Leukemia

Young Joo Kim, M.D., Young Hee Moon, M.D., Kyung Jin Kang, M.D., Ok Hwa Kim, M.D., Choon Yul Kim, M.D., Yong Whee Bahk, M.D.

Department of Radiology, Catholic University Medical College. Seoul, Korea

The cardiomyopathy associated with Adriamycin is frequently fatal and full clinical recovery is uncommon. To evaluate the radiological manifestation and the outcome of Adriamycin induced cardiac toxicity, we retrospectively reviewed the serial chest X-ray films of children treated with Adriamycin. Among 154 children with leukemia, fourteen patients developed clinical and radiologic evidence of congestive heart failure(CHF). Six out of 14(43%) died of CHF within 2 weeks after attack and eight children survived after their acute episodes of CHF, were controlled following digoxin and diuretic therapy. Despite the improving clinical evidence of heart failure, the follow-up chest roentgenograms of these 8 children showed definite cardiomegaly as compared with the pre-treatment chest X-ray. Three children among 8 had minimal cardiomegaly and the remaining five children showed persistent, marked cardiomegaly during the period of 9-25 months of follow up.

In summary, when CHF develops during chemotherapy in leukemic children, the possibility of Adriamycin induced cardiac toxicity should be suspected. Our findings showed that persistence of cardiomegaly represented significant cardiomyopathy despite clinical improvement of CHF.

Index Words: Chemotherapy, complications
Heart, failure
Leukemia, in infant and children
Leukemia, therapy

서 론

최근 소아백혈병은 진단방법의 발달과 항암제의 발전등 치료법의 개선으로 그 완해율(remission rate)이 크게 향상되었으며, 생존기한 또한 연장되었다(1, 2). 소아백혈병의 병합 화학요법제제 중의 하나인 아드리아마이신(Adriamycin)은 심독성(cardiotoxicity)을 지니고 있으며, 이로 인해 종종 울혈성 심부전증이 발생하여 치명적인 경과를 밟게된다. 뿐만아니라 심부전 치료에 반응을 하더라도 완전한 임상적 회복은 드문것으로 알려져 있다(3-8). 아드리아마이신의 이러한 부작용에 관한 지견은 주로 임상적 관찰에 그치고 있으며, 방사선학적 소견에 대한 고찰은 별로 논의된 바가 없다. 이에 저자들은 최근 4년동안 백혈병 치료를 위해 병합화학요법을 받던 도중 또는 화학요법이 끝난 환아들에서 임상기록을 조사하여 심부전이 발생한 환아들의 추적 X선사진상의 변화에 중점을 두고 분석하고자 한다.

대상 및 방법

1987년 1월부터 1991년 7월까지 백혈병 화학요법 프로토

* 이 논문은 1992년도 가톨릭 중앙의료원 학술연구 보조비로 이루어졌음.
이 논문은 1991년 10월 9일 접수하여 1992년 2월 13일에 채택되었음.

콜에 따라 아드리아마이신을 포함한 병합화학요법을 받은 154명의 백혈병환아중 임상소견, 심전도, 흉부 X선사진 및 심에코 촬영으로 울혈성 심부전과 확장성 심근증으로 진단

Table 1. Clinical Features of Patients with Adriamycin(ADM)-induced CHF.

Case No.	Diagnosis (Type of Leukemia)	Age at Dx. of CHF(yr)	Cumulative ADM dose(mg/m²)	Combined chemotherapeutic agents
1	AML	11	415	6-TG, Ara-C, VP-16, Mitoxantrone
2	ALL	16	663	Vincristine, L-Asp, Prednisolone
3	AML	8	500	6-TG, Ara-C, VP-16, Mitoxantrone
4	AML	9	240	6-TG, Ara-C, VP-16, Mitoxantrone
5	AML	15	495	6-TG, Ara-C, VP-16, Mitoxantrone
6	relapsed AML	7	(200)*	Ara-C, VP-16, AMSA, Mitoxantrone
7	ALL	12	630	Vincristine, Ara-C, VP-16, Mitoxantrone
8	ALL	11	190	Vincristine, L-Asp, Prednisolone
9	ALL	12	160	Vincristine, Ara-C, Prednisolone, L-Asp
10	ALL	12	180	Vincristine, Ara-C, Prednisolone
11	AML	2	485	Vincristine, Ara-C, Prednisolone
12	AML	12	630	Vincristine, Ara-C, VP-16, Mitoxantrone
13	relapsed AML	11	(125)*	6-TG, Ara-C, VP-16, Mitoxantrone
14	relapsed ALL	14	(150)*	Vincristine, L-Asp. Prednisolone

*타원에서 치료후 재발하여 본원으로 이원된 뒤 투여한 용량
6-TG = 6-thioguanine, Ara-C = cytosine arabinoside, VP-16 = etoposide,
L-Asp = L-asparaginase, AMSA = amsacrine

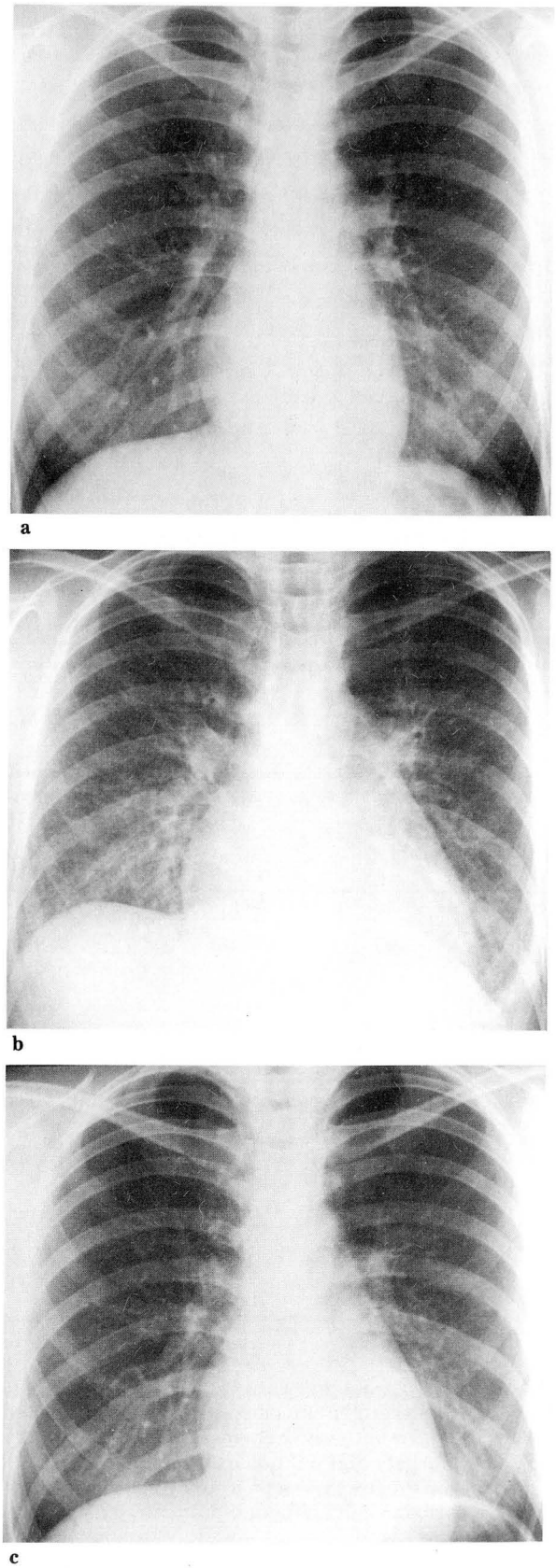


Fig. 1. A 16-year-old girl with ALL(case 2).
a. Initial pre-treatment PA chest shows no abnormality.
b. Follow-up PA chest 5 months after the last dose of Adriamycin shows cardiomegaly, interstitial pulmonary edema and pleural effusion. Elevated right hemidiaphragm is due to subpulmonary effusion.
c. Five days after medical treatment for heart failure. The pulmonary edema disappeared, but mild cardiomegaly persists.

된 14명(남 : 여=7 : 7)을 대상으로 하였다. 대상환아의 임상소견 및 병합화학요법제제는 Table 1에 요약하였다. 심부전 진단당시 환아의 연령은 2세에서 16세로 평균 11세이었고, 총 투여량의 확인이 가능하였던 11명의 아드리아마이신 누적용량은 체표면적당 160-630mg으로 평균 417mg이었다. 대상환아들은 임상기록을 검토하여 선천성 심기형, 감염성 심질환의 가능성, 심한 빈혈, 종격동 방사선조사, 과다수액요법, 신기능 장애 등의 다른 요인으로 발생할 수 있는 울혈성 심부전의 경우를 제외하였다. 이들 환아는 모두 내원당시 병합화학요법 시작전에 흉부사진을 찍은 바 있고, 화학요법 도중이나 치료후에 임상적으로 심부전의 증상이 발생한 시기에 찍은 X선사진, 디곡신(digoxin) 및 이뇨제 치료후의 경과 X선사진 및 그 후의 추적 X선사진을 후향적으로 분석하였는데 X선사진상 심확대 소견은 cardiothoracic ratio를 심부전 발생전과 발생후 또한 수개월에 걸친 추적 X선사진에서 측정하였다(Table 2).

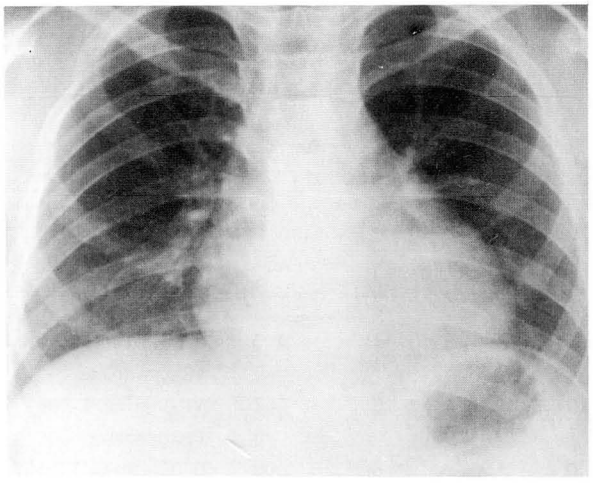
결 과

아드리아마이신으로 치료받았던 154명의 백혈병 환아중,

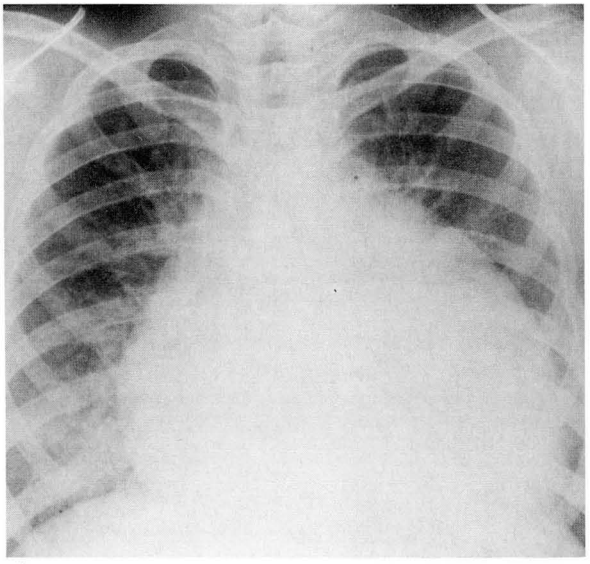
Table 2. Cardiothoracic Ratios in Initial and Follow-up Chest X-Ray

Case No.	Follow-up since onset of CHF (months)	Cardiothoracic ratio		
		initial	at Dx. of CHF	most recent
1	12	0.41	0.56	0.49
2	7	0.40	0.57	0.46
3	11	0.43	0.59	0.50
4	9	0.56	0.72	0.72
5	9	0.45	0.65	0.63
6	25	0.50	0.64	0.60
7	15	0.45	0.58	0.64
8	9	0.47	0.55	0.54
9	<1*	0.45	0.61	
10	<1*	0.44	0.59	
11	<1*	0.48	0.55	
12	<1*	0.46	0.69	
13	<1*	0.43	0.58	
14	<1*	0.43	0.61	

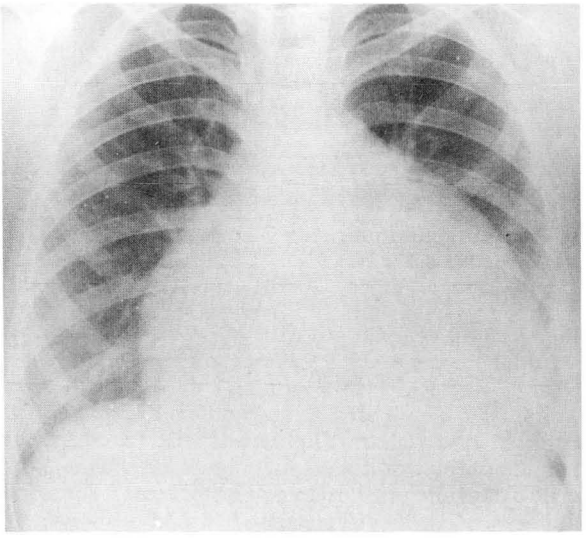
* Expired cases



a

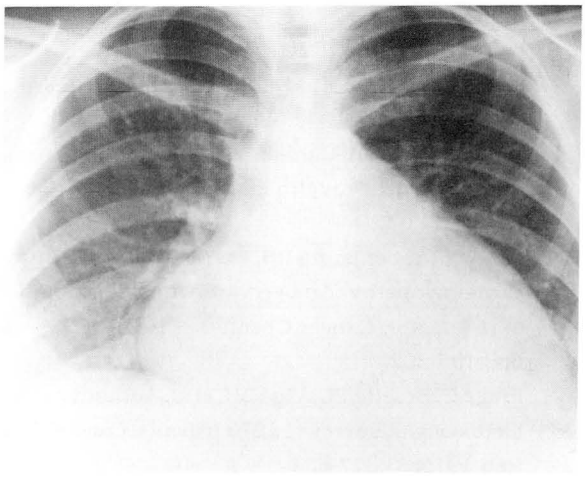


b

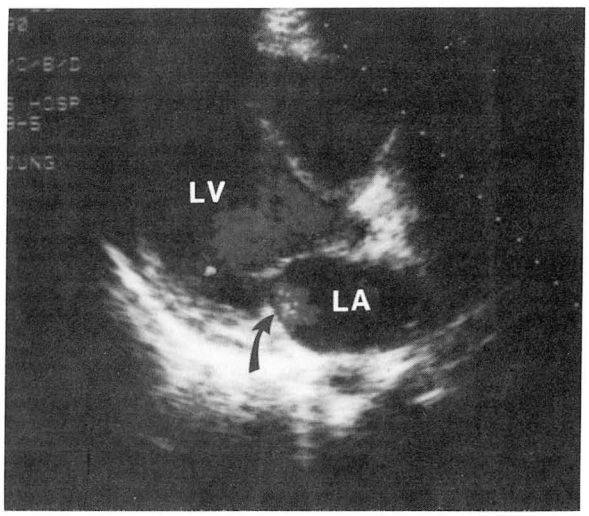


c

Fig. 2. A 9-year-old girl with AML(case 4).
a. Initial pre-treatment PA chest shows no abnormality.
b. PA chest 3 months after chemotherapy shows marked cardiomegaly and pulmonary edema.
c. Follow-up PA chest taken on 8 months later shows persistent cardiomegaly, although pulmonary edema has cleared up.



a



b

Fig. 3. A 15-year-old girl with AML(case 5).
a. PA chest X-ray taken during the chemotherapy shows cardiomegaly and pulmonary edema.
b. Echocardiography demonstrates dilated left ventricle and thinning of the interventricular septum, suggesting dilated cardiomyopathy. Some regurgitant flow(arrow) through mitral valve is noted.

심독성 부작용으로 인해 울혈성 심부전증이 나타났던 예는 14명(9%)이었다. 진단 당시 호흡 부전, 빈맥등의 임상소견과 함께 단순 흉부 X선사진상 전례에서 심비대 및 폐울혈 소견이 나타났으며, 4예에서는 흉막 삼출액이 관찰되었다. 모든 환아는 즉시 디곡신 및 이뇨제 치료를 받았으나 14명 중 8명만이 살아 남았다. 생존한 8명중 3명은 추적 X선검사상 심부전 치료시작후 2일에서 7일 사이에 폐울혈은 소실되었고 심확대 또한 다소 개선되었으나, 화학요법전의 소견과 비교할때 약간의 심확대는 그대로 남아 있었다(Fig. 1). 나머지 5명은 9-25개월간에 걸친 추적 흉부 X선상 폐울혈은 소실되었으나, 심한 심확대는 그대로 남아있었고(Fig. 2), 임상적으로 호흡곤란 역시 그대로 지속되었다. 이 증례들은 모두 확장성 심근증으로, 심에코 소견상 좌심방 및 좌심실의 확대가 보였고(Fig. 3), 2명에서는 경도의 승모판 폐쇄부전이 동반되어 나타났다. 사망한 6명은 심부전 치료에도 불구하고 추적 흉부 X선사진상 울혈성 심부전 소견이 호전되지 않았고, 심부전 발생 1-15일 사이에 사망하였다.

고 찰

소아백혈병 환자에서는 심한 빈혈이나 백혈병 세포의 심근침윤, 종격동 방사선치료의 부작용, 혹은 아드리아마이신 등의 화학요법제제에 의한 심독성 심근증에 의해 울혈성 심부전증이 발생할 수 있다(9). 빈혈에 의해 이차적으로 발생하는 울혈성 심부전증은 헤모글로빈 3.5gm% 이하의 심한 빈혈이 장기간 지속되는 경우에 나타나며(9), 백혈병 세포의 심근침윤 또한 백혈병 환자의 부검시 30-37%에서 발견되기는 하나(10-12), 이로 인해 심기능의 장애가 유발되는 경우는 드물다(13). 따라서 소아백혈병 환자에서 성분 수혈 등의 보전요법으로 심한 빈혈이 없는 환아에서 화학요법 치료기간중 또는 그후에 갑자기 울혈성 심부전이 발생하였을 경우, 화학요법제제에 의한 심독성을 고려해야하는데 그 중에서도 anthracycline계에 의한 것이 빈도가 높으며 cyclophosphamide, mitoxantrone, cytosine arabinoside 등의 다른 화학제제나 방사선조사 등이 상승작용을 하여 그 독성이 증가된다(14).

아드리아마이신은 세포독성 작용을 가진 anthracycline계의 항암제로서, 소아백혈병 외에도 충실성 종양(solid tumor)의 치료에 우수한 효과를 나타내지만 이의 심독성 부작용으로 사용이 제한되어 진다(6, 7). 아드리아마이신 투여후 수일 내에 발생하는 급성 심독증은 심전도상의 이상소견 외에는 별로 중요한 임상증세가 없는데 비해(3, 4, 7), 총 투여용량과 관계하여 발생하는 만성 심독성 심근증은 투여후 수주에서 수개월 내에 나타나며, 이로 인해 일단 울혈성 심부전증이 발생하면 치명적인 경과를 밟게된다(3-8).

저자들의 경우 아드리아마이신 최종 투여 4일후에 발생하였던 1명을 제외하고는, 아드리아마이신 투여후 3주에서 19개월 사이에 심부전이 발생하였다. 아드리아마이신에의한 심독성은 이 약제의 누적효과(cumulative effect)에 의한 것으로 체표면적당 총 투여량이 550mg 이상일 때 그 발생빈도가 증가 하는데(14), 저자들의 경우 알려진 것보다 적은 용량에서도 심독성 심근증이 발생하고 있다. 이는 병합화학요법제제에 의하여 아드리아마이신의 심독성이 상승작용을 일으킨 때문으로 생각된다. 아드리아마이신에 의한 심

독성 심근증은 심근세포에 변성을 초래하여 이로인해 좌심부전이 초래되고 그 결과 심비대가 나타나는 것이 특징이며, 이러한 심비대는 확장성 심근증으로 악화되면서 심부전에 빠지게 된다(14). 흉부 X선상에서는 심비대, 폐정맥 울혈 외에 심낭 및 흉막 삼출액 등이 나타날 수 있고, 심에코상에서는 경도 내지 중등도의 좌심방 및 좌심실 확대가 나타난다(9). 저자들의 경우 생존한 8명의 흉부 X선소견을 3-19개월간 추적해본 결과 디곡신 및 이뇨제 치료에 반응을 하여 폐울혈은 소실되었으나, 심비대는 X선사진상 그대로 남아있음이 관찰되었고 또한 심에코상에서도 확장된 심방, 심실 소견이 확인되었다.

결론적으로 소아백혈병 환자에서 병합화학요법 치료기간 중이나 치료후에 단순 흉부 X선사진상 갑자기 울혈성 심부전이 관찰되면 아드리아마이신에 의한 심독성 심부전의 가능성을 고려해야하며, 추적 X선검사에서 울혈성 심부전이 호전되지 않거나, 호전되더라도 확장성 심근증으로 심확대가 지속됨을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Sallan SE, Weinstein HJ, Nathan DG. The childhood leukemias. J Pediatr 1981;99:676-688
2. Weinstein HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, Camitta BM, Coral FS. Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. N Engl J Med 1980;303:473-478
3. Gilladoga AC, Manuel C, Tan CTC, Wollner N, Sternberg SS, Murphy JL. The cardiotoxicity of Adriamycin and daunomycin in children. Cancer 1976;37(suppl):1070-1078
4. Lefrak EA, Pitha J, Rosenhelm S, O'Bryan RM, Burgess MA, Gottlieb JA. Adriamycin cardiomyopathy. Cancer Chemother Rep 1975;Part 3 6(2):203-208
5. Lefrak EA, Pitha J, Rosenhelm S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973;32:302-314
6. Lenaz L, Page JA. Cardiotoxicity of Adriamycin and related anthracyclines. Cancer Treat Rev 1976;3:111-120
7. Minow RA, Benjamin RS, Gottlieb JA. Adriamycin cardiomyopathy: An overview with determination of risk factor. Cancer Chemother Rep 1975;Part 3 6(a):195-202
8. Praga C, Besetta PL, Vigo BR. et al. Adriamycin cardiotoxicity: A survey of 1273 patients. Cancer Treat Rep 1979;63:827-834
9. Miller JH, Heisel MA. Leukemia. In: Miller JH, ed. Imaging in Pediatric Oncology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985;406-426
10. Javier BV, Yount WJ, Crosby DJ. et al. Cardiac metastases in lymphoma and leukemia. Dis Chest 1967;52:481-484
11. Kirshbaum JD, Preuss FS. Leukemia. A clinical and pathologic study of one hundred and twenty-three fatal cases in a series of 14,400 necropsies. Arch Intern Med 1943;71:777-792
12. Roberts WC, Bodey GP, Wertlake PT. The heart in acute leukemia. A study of 420 autopsy cases. Am J Cardiol 1968;21:388-412
13. Henderson ES, Gunz FW. Pathology of the leukemic tissue. In: Gunz FW, Henderson ES, eds. Leukemia. 4th ed. New York: Grune & Stratton, 1983;197-246
14. Rosenthal DS, Brunward E. Hematological-oncological disorders and heart disease. In: Braunward E, ed. Heart disease. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1988:1734-1757