

5-Fluorouracil과 Leucovorin 항암요법 후 발생한 심인성 쇼크 1예

전남대학교 의과대학 내과학교실

윤지희 · 김동현 · 김승훈 · 최원영 · 고영일 · 정익주 · 배우균

A Case of Cardiogenic Shock after Chemotherapy with 5-Fluorouracil and Leucovorin in Rectal Cancer

Jee Hee Yoon, Dong Hyun Kim, Seung Hun Kim, Wonyoung Choi, Young Il Koh, Ik-Joo Chung, and Woo Kyun Bae

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

A 51-year-old man with rectal adenocarcinoma was admitted to hospital for neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. Three days after receiving 5-fluorouracil (425 mg/m²) and leucovorin (20 mg/m²) chemotherapy, the patient complained of chest pain. The patient had no history of cardiac disease. Electrocardiography showed ST segment elevation in leads II, III, and aVF, but the cardiac enzymes were normal. Transthoracic echocardiography revealed global hypokinesia with marked systolic dysfunction (ejection fraction 21.55%) and coronary angiography showed no significant stenosis. Unfortunately, he died of cardiogenic shock, despite intensive medical treatment. (Korean J Med 2012;83:525-528)

Keywords: 5-Fluorouracil; Cardiogenic shock; Rectal cancer

서 론

5-FU (Fluorouracil)은 직장암 및 대장암의 항암요법의 근간을 이루는 약제로 다양한 부작용이 보고되고 있으며, 그 중 하나가 심장독성(cardiotoxicity)으로 드물지만 심각한 결과를 초래할 수 있다[1]. 5-FU에 의하여 유발된 심장독성은 1975년 처음으로 증례 보고된 후[2], 가벼운 흉통에서 심인성 쇼크로 인한 사망까지 다양하게 보고되며 명확한 발생기

전은 알려지지 않았다. 혈관수축(vasospasm), 비허혈성 확장성심근병증(non-ischemic dilated cardiomyopathy), 직접적인 심근세포손상(direct myocardial cell damage), 심근막염(myocarditis) 등이 5-FU의 심장독성의 기전으로 추정되고 있다[1,3,4]. 저자들은 직장암환자에서 수술 전 동시항암방사선요법으로 5-FU 주입 후 발생한 명확한 기전을 밝히기 어려운 심인성 쇼크로 사망한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 2012. 3. 1

Revised: 2012. 4. 5

Accepted: 2012. 5. 2

Correspondence to Woo Kyun Bae, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital, 322 Seoyang-ro, Hwasun-eup, Hwasun-gun 519-763, Korea

Tel: +82-61-379-7623, Fax: +82-61-379-8019, E-mail: drwookyun@jnu.ac.kr

Copyright © 2012 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.

증례

환자: 이○○, 남자, 51세

주소: 직장암으로 수술 전 동시항암방사선요법

현병력: 직장암 3기로 수술 전 동시항암방사선요법을 위하여 내원하였던 자로 5-FU 주입 3일째 밤부터 흉통을 호소하였다.

과거력 및 사회력: 30갑년 현재흡연가(current smoker), 소주 1-2병, 주 1회 음주.

가족력: 특이사항 없음.

신체검사 소견: 내원 시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 72회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.0°C였으며 의식은 명료하였다. 신체적 진찰상 특이소견 없었으나 5-FU 주입 3일째 저녁부터 앞가슴에 통증을 호소하였고, 주입 4일째에는 빈맥(135회/분)이 발생하였다.

혈액, 소변, 미생물검사 소견: 내원 시 말초혈액검사에서 백혈구 8,600/mm³ (중성구 63.9%), 혈색소 14.6 g/dL, 혈소판 318,000/mm³이었다. γ -GTP 266 IU/L으로 증가되어 있었으나 그 외의 간기능 검사는 AST 23 U/L, ALT 11 U/L, Alkaline phosphatase 90 U/L로 정상범위내의 값을 보여 음주로 인한 상승으로 추정되었다. CRP 0.07 mg/dL로 정상수치였고, 소변검사에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 5-FU 투여 3일째 흉통이 발생하였고 흉통 발생 6시간 후 시행한 심근효소검사에서 CK-MB 9.5 IU/L, Troponin-I 0.023 ng/mL로 정상범위였으며, 흉통 발생 24시간 후 추적검사상 CK-MB <3 IU/L, Troponin-I 0.208 ng/mL로 증가는 없었다.

심전도 소견: 내원 당일 시행한 심전도에서 심박수 100회/

분의 정상동리듬(normal sinus rhythm)이었고, 특이소견은 보이지 않았다. 5-FU 투여 3일째 저녁 흉통 발생하여 시행한 심전도에서도 심박수 97회/분의 정상동리듬 소견보였으나, 4일째 오전에 시행한 심전도에서는 aVR을 제외한 전 유도에서 ST분절 상승이 동반되어 다혈관질환으로 추정되는 급성 ST분절 상승심근경색이 의심되었다(Fig. 1).

방사선학적 소견: 내원 시 흉부방사선에서 특이소견 없었으며 병기설정을 위하여 입원 전 시행하였던 컴퓨터전산화단층촬영(CT) 및 자기공명영상에서 T3N1a의 직장암 소견을 보였다.

심초음파 소견: 내원 당시 심초음파는 시행하지 않았으며 흉통 발생 후 시행한 심초음파상 박출계수(ejection fraction) 21.55%로 심각한 좌심실수축기능저하를 보였고 전반적인 운동감소증(global hypokinesia)이 관찰되었으며, 좌심실의 크기 및 두께는 정상범위 내였다. 초음파적 소견상에서 심근병증, 심근염이 추정되었다.

관상동맥조영술 소견: 흉통 발생 후 시행한 관상동맥조영술상 양측 관상동맥에서 협착 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

임상경과 및 치료: 심장질환의 과거력 및 흡연력을 제외한 심장질환의 위험인자는 없고 내원 시 특이소견 없었던 자로 직장암으로 수술 전 동시항암방사선요법 위하여 내원하여 5-FU 주입 3일째 밤부터 간헐적인 흉통을 호소하였고, 니트로글리세린(nitroglycerin) 복용 후 잠시 호전되었다. 그러나 5-FU 주입 4일째 오전부터 흉통 다시 발생하여 시행한 심전도에서 II, III, aVF 및 전반적인 전흉부유도에서 ST분절의 상승 동반되어 급성심근경색 추정하여 관상동맥조영술을 시행하였으나 양측 관상동맥에 연속이나 협착소견은 관찰되지

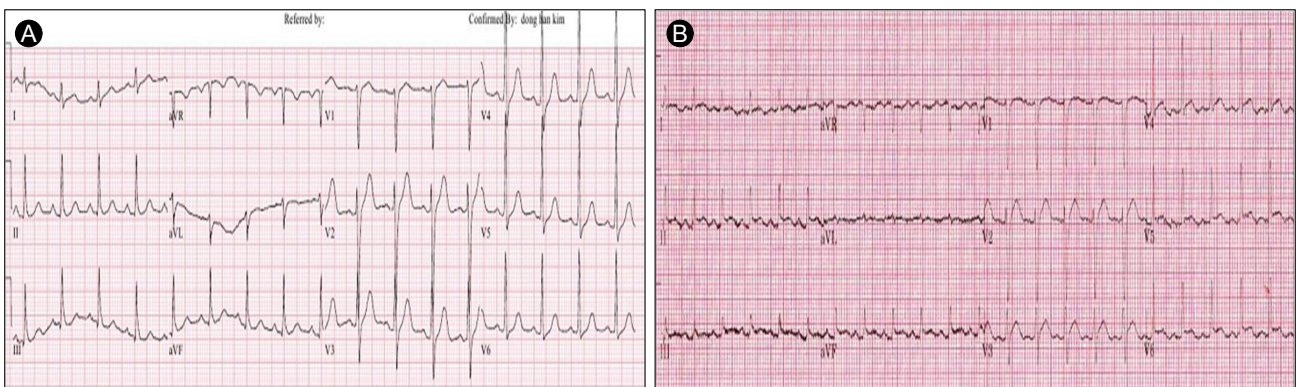


Figure 1. (A) The electrocardiogram (ECG) showed normal sinus rhythm on admission. (B) The ECG showed ST segment elevation and T wave changes on the fourth day after 5-fluorouracil infusion.



Figure 2. Coronary angiography revealed no critical stenosis in the coronary arteries. (A) Left coronary artery (right anterior oblique [RAO] view). (B) Left coronary artery (left anterior oblique [LAO] view). (C) Right coronary artery.

않았다. 심초음파 검사에서는 박출계수의 심한 감소 및 전반적인 심근의 운동감소증이 관찰되었다. 환자는 혈압감소가 동반되면서 간질 발작이 발생하였고, 심정지가 발생하여 심폐소생술 시행 후 소생되었다. 이후 체외막산소공급(Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 치료 고려하였으나 추가적인 치료를 원하지 않아 시행하지 못하였고 심인성쇼크로 사망하였다.

고 찰

5-FU는 대장-직장암의 중심이 되는 항암제로[5], 구토, 설사 등의 위장관계 부작용, 점막염, 신경독성, 골수기능억제 등이 흔한 부작용으로 잘 알려져 있다. 5-FU의 심장독성으로는 빈도는 낮으나 생명을 위협할 수 있는 심각한 부작용으로 1.5-18%까지 보고되고 있으나, 대부분이 흉통이나 호흡곤란 등의 가벼운 협심증 증상을 호소하는 경우이며, 심인성 쇼크가 유발되는 경우는 2% 이내로 보고되고 있다[6]. 5-FU의 심장독성은 심근경색, 심근병증, 부정맥, 변이성협심증 등이 보고되고 있으며, 대부분 선행된 5-FU의 주입이 있었던 환자에서 마지막으로 5-FU가 주입된 후 수시간 이내에 증상이 발현된다고 알려져 있다[7,8]. 심전도는 비특이적이며, 심전도의 변화 없이 협심증 증상이 발현되거나, 무증상이나 심전도의 변화만 동반되는 경우 모두 보고되고 있다[8]. 발생기전은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않은 상태이며, 심장독성의 발생기전으로 관상동맥의 수축이 가장 잘 알려져 있으나[3], 모든 증례를 설명하기 어려워 병리발생학적 기전

에 대하여 추가적인 연구가 시행되고 있다. Jensen 등[5]은 5-FU 항암요법을 시행 받은 환자에서 심근의 신경내분비학적 변화가 유발되어 NT-pro BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) 및 젖산(lactic acid)의 증가가 동반됨을 보고하였으며, 토끼를 이용한 동물실험모델에서도 50 mm/kg의 5-FU를 1회 주입한 후 거대한 출혈성 심근경색 및 관상동맥수축이 동반되었으나 15 mm/kg의 추가 주입 후 좌심실비대, 관상동맥의 내피세포 및 심근세포의 세포자멸사(apoptosis) 등의 심근염과 유사한 조직 소견이 관찰되어 단순한 관상동맥의 수축만으로 5-FU의 심근독성을 모두 설명하기는 어렵다는 것을 뒷받침하고 있다[9]. 본 증례에서는 심장질환의 과거력이 없고 이전 흉통 등의 협심증 증상을 경험하지 않았던 51세 남자 환자가 직장암 3기로 수술 전 동시 항암방사선 치료 도중 425 mg/m²/일의 5-FU주입 약 3일 후부터 흉통이 발생하였고 4일 후 심인성쇼크로 사망하였다. 5-FU의 심장독성에 대한 명확한 기전은 알려지지 않은 상태이나 많은 경우에서 심근의 세포허혈(ischemia)이 동반되는 급성관동맥증후군(acute coronary syndrome)이다[4]. 본 증례에서도 관상동맥조영술에서는 저명한 협착병변 및 관상동맥연축은 관찰되지 않았으나 협심증에 합당한 흉통과 aVR을 제외한 전반적인 심전도 유도에서 ST분절의 상승이 동반되어 관상동맥의 다혈관연축에 의한 심인성쇼크가 의심되었다. 또한 심초음파 검사에서는 전반적인 운동감소증 및 심한 심장박출계수의 감소가 관찰되어 전격성 심근염(fulminant myocarditis)을 완전히 배제하기는 어려웠다. 5-FU에 의하여 유발된 심근독성 증례들에서 정확한 심장상태를 평가하고 진단을 내리는 경우가 많

지 않으며, 특히 심근조직검사가 이루어지는 경우는 소수를 제외하고는 드물어 정확한 통계를 얻기 어려운 실정으로, 본 증례에서도 환자의 사망 및 보호자의 동의가 없어 추가적인 심근조직검사 및 심장자기공명검사가 이루어지지 못하여 정확한 진단을 내리기가 어려웠다.

5-FU의 용량, 주입경로, 투여방식 등이 심장독성에 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되고 있어, 5-FU 주입 후 심장독성이 발생한 경우 재 투여 시에는 칼슘채널차단제, 베타차단제 및 니트로글리세린 등을 추가 복용하고, 5-FU의 용량을 감량하여 투여할 것이 권장되고 있으며[10], 지속정맥주입보다는 정맥 점적 주입이 부작용을 줄이는 것으로 알려져 있다[6]. 5-FU로 인한 심장독성이 발생할 위험도를 예측하는 인자에 대한 많은 연구가 시행되었지만 현재까지는 이전에 심장질환이 있는 경우 이외의 5-FU의 심장독성을 예측하는 인자가 밝혀지고 있지 않으나[10], 5-FU가 직장-대장암의 치료에 매우 중요하므로 항암요법 이전에 위험도가 높은 환자를 선별할 수 있는 요인들에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

요 약

5-FU는 직장-대장암의 치료의 중심이 되는 항암제로 심장독성은 드물지만 심각한 부작용이다. 현재까지 심장독성을 예측할 수 있는 위험인자 및 발생기전이 알려져 있지 않으며, 가벼운 협심증 증상에서 사망까지 다양하게 발생할 수 있다. 국내에서는 5-FU 항암요법 후 심인성쇼크로 사망한 예가 보고된 바가 없고, 이에 저자들은 5-FU 항암요법 이후 심인성쇼크를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 심인성 쇼크; 5-FU; 직장암

REFERENCES

1. Dalzell JR, Samuel LM. The spectrum of 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Anticancer Drugs* 2009;20:79-80.
2. Dent RG, McColl I. Letter: 5-fluorouracil and angina. *Lancet* 1975;1:347-348.
3. Cerny J, Hassan A, Smith C, Piperdi B. Coronary vasospasm with myocardial stunning in a patient with colon cancer receiving adjuvant chemotherapy with FOLFOX regimen. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8:55-58.
4. Paiva CE, Paiva BS, Garita R, Michelin OC, Okoshi K. Acute coronary syndrome associated with continuous 5-fluorouracil infusion in a patient with metastatic colorectal cancer-a case report with a discussion on this clinical dilemma. *J Gastrointest Cancer* 2009;40:133-137.
5. Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, Sørensen JB. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *J Clin Oncol* 2010;28:5280-5286.
6. Shaib W, Lee V, Saif MW. Bolus 5-fluorouracil as an alternative modality to infusion 5-fluorouracil in a patient with rectal cancer and capecitabine-induced cardiotoxicity. *In Vivo* 2009;23:821-826.
7. Weidmann B, Teipel A, Niederle N. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity: an elusive cardiopathy. *Cancer* 1994;73:2001-2002.
8. Tsibiribi P, Descotes J, Lombard-Bohas C, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease. *Bull Cancer* 2006;93:E27-E30.
9. Tsibiribi P, Bui-Xuan C, Bui-Xuan B, et al. Cardiac lesions induced by 5-fluorouracil in the rabbit. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:305-309.
10. Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:487-493.